
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 28. årgang, nr. 3, dec. 2022

Læs om

[Forurening med PCB i indemiljøet og mulige eksponeringsveje](#)

[Nitrat i drikkevand og risiko for graviditetstab](#)

[Nitrat i drikkevand og risiko for dødfødsel](#)

[Stress i graviditeten og sønnernes reproduktionsevne](#)

[Resume af ph.d.-afhandling](#)

[Abstracts fra temadag om børns miljø](#)

Indhold

Relativ betydning af eksponeringsveje for beboere i PCB-forurenede boliger – bidrager hudoptaget væsentligt til eksponeringen?	3
Nitrat i drikkevand og risiko for graviditetstab	12
Nitroserbare lægemidler, nitrat i drikkevand og risiko for dødfødsel	23
Stress hos moderen og påvirkning af mandlig reproduktionsevne	29
Children with vaccination granulomas and aluminium contact allergy. PhD Thesis.	33
Abstracts fra temadag om børns miljø den 3. november 2022.....	35
Set på internet	43
Kalender 2023.....	50

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)
Katrin Vorkamp
Hilde Balling

28. årgang, nr. 3, 2022.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 2001-4146

<https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2022/Miljoe-og-sundhed2022-nr-3>

Børns miljø

Det er velkendt, at børn er mere modtagelige end voksne over for miljøpåvirkninger. I forhold til deres kropsvægt indånder børn også mere luft og spiser og drikker mere end voksne, hvilket gør, at de relativt set udsættes mere for miljøpåvirkninger end voksne. Små børn er i tættere kontakt med jord, og de putter ting i munden og sutter på dem.

Graviditeten er en kritisk periode for menneskets udvikling, og inden for forskning er der stor interesse for at identificere miljøeksponeringer af betydning for børns udvikling.

På en nyligt afholdt temadag om børns miljø beskrev Cecilia Ramlau-Hansen egne undersøgelser af eksponeringer i fosterlivet, der kan være medvirkende til en tidligere pubertetsudvikling. Her var mors rygning, overvægt og brug af paracetamol eksponeringer af betydning. Desuden tyder en undersøgelse på, at prænatal eksponering for PFAS kan have betydning for pubertetsudvikling.

Når vi taler om puberteten, mener de fleste af os nok den kønsmodning, der foregår i 12-15 årsalderen. På temadagen fortalte Anders Juul imidlertid, at kønsmodningen starter umiddelbart efter fødslen, hvor der ses høje niveauer af kønshormoner som hos voksne. Denne periode, der kaldes minipuberteten, varer 6 mdr, hvorefter kønshormonerne falder til helt lave værdier. Man ved ikke, hvorfor der er en minipubertet, men det er en periode, hvor barnet er ekstra følsomt for udefra kommende påvirkninger.

Videnskabelige studier tyder på, at høje niveauer af stress under graviditeten kan skade fostrets udvikling. På temadagen havde Camilla Sejbæk et al. et indlæg om arbejdsbetinget stress under graviditeten og børns adfærd senere hen. I en artikel i dette nummer har Marie Buhl-Jessen et al. undersøgt stress under graviditeten og mandlig reproduktion.

I dette nummer kan der også læses om undersøgelser af miljøeksponeringer og graviditetsudfald. Dels et abstract af Sandra Tøttenborg om PCB i indemiljø og dels to artikler om nitrat i drikkevand af henholdsvis Ninna Hinchely Ebdrup et. al og Anne Marie Ladehoff Thomsen et. al.

Med disse ord ønskes læserne god fornøjelse med læsningen og en rigtig god jul.

Hilde Balling

Relativ betydning af eksponeringsveje for beboere i PCB-forurenede boliger – bidrager hudoptaget væsentligt til eksponeringen?

Af Marie Frederiksen¹, Stephanie C. Hammel¹, Lisbeth E. Knudsen² og Helle Vibeke Andersen³

Sammenfatning

Mennesker, der bor eller arbejder i bygninger forurenet med polyklorede bifenyler (PCB), bliver udsat for disse stoffer via indeklimaet. Siden 2009 har Sundhedsstyrelsen haft vejledende aktionsværdier for indhold af PCB i indeluften. Disse er udelukkende baseret på eksponering via indånding, men for semi-flygtige organiske stoffer (SVOC) som PCB kan hudoptag også være en relevant eksponeringsvej.

Baseret på målinger af PCB i indeluft, husstøv og huden har vi estimeret det daglige indtag af PCB via indånding, hudoptag, støvindtag samt fødevarer for beboere i PCB-forurenede lejligheder i Brøndby Strand Parkerne samt en referencegruppe i området. Resultaterne viser, at indånding af luften i de forurenede lejligheder er den mest betydelige eksponeringsvej for beboerne, efterfulgt af optaget over huden, fødevarer og støv. Beregningerne af særligt hudoptaget er behæftet med store usikkerheder, da det bygger på en række antagelser og usikre estimater af fysisk-kemiske konstanter. Med de givne antagelser bidrager indånding med ca. 60 %, hudoptag med 35 % og fødevarer med ca. 5 % af eksponeringen for PCB for beboerne i de forurenede lejligheder; bidraget fra støvindtag var ikke væsentligt. Det samlede estimerede daglige indtag, inkl. fødevarer, for de udsatte beboere var ca. 100 ng PCB_{sum7} pr. kg kropsvægt pr. dag. Til sammenligning var det estimerede daglige indtag for referencegruppen 10 gange lavere, nemlig ca. 9 ng PCB_{sum7}/(kg·d).

Baggrund

Polyklorede bifenyler (PCB) tilhører gruppen af svært nedbrydelige organiske miljøgifte, POP-stofferne. PCB er fedtopløseligt og ophobes i fødekæderne, hvor det primært findes i fede fisk samt i kød og mejeriprodukter. I Danmark har PCB været anvendt lovligt som blødgørere og brandhæmmere i en række byggematerialer fra ca. 1950 og frem til et forbud i 1977 (1). PCB har også været anvendt i visse typer elektrisk udstyr frem til 1986, fx kondensatorer anvendt i armaturer til lysstofrør (1,2), se også Andersen et al. (3). I mange år var man primært opmærksom på PCB i miljøet og ophobningen i fødevarer, men efter øget opmærksomhed på problematikken omkring eksponering for PCB i forurenede bygninger udstedte Sundhedsstyrelsen i 2009 vejledende aktionsværdier for indeluftens indhold af PCB på baggrund af en bekymring om mulige helbredseffekter ved længere tids ophold over disse niveauer. Således er luftkoncentrationen og de mulige helbredseffekter centrale i den danske måde at håndtere PCB-forurening af bygninger på.

Når det handler om eksponering via indeluften, har der primært været fokus på indånding (4). Derudover kan andre eksponeringsveje som hudoptag og støvindtag muligvis også bidrage betydeligt til den totale eksponering. Morrison et al. (5) har estimeret, at hudoptaget af en specifik PCB-forbindelse (PCB-28) kan udgøre op mod 40 % af det totale indtag, mens Ertl og Butt (6) har estimeret, at udsættelse for PCB-forurenet støv på huden er mindst lige så

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø
² Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
³ BUILD – Institut for Byggeri, By og Miljø, Aalborg Universitet

biotilgængeligt som i mave-tarm-kanalen. Eksponering via huden kan være særlig svær at estimere, da både mængden på og optaget over huden er væsentligt mere kompliceret end for indånding og fødevarer og derfor beror på en række modeller og antagelser.

Der er mange forskellige PCBer, og de fleste er semiflygtige organiske stoffer (SVOC). Det betyder, at de i varierende grad fordamper til indeluften fra den oprindelige kilde, fx et PCB-holdigt fugemateriale. De semiflygtige egenskaber betyder også, at de luftbårne PCBer kan afsættes på alle indvendige overflader i bygningen, også støv, tøj og hud. I regulatorisk øjemed anvendes ofte summen af syv indikator PCBer (PCB_{sum7}), disse er: PCB-28, 52, 101, 118, 138, 153 og 180. Af og til udelades PCB-118, der oftest udgør en marginal del af PCB_{sum7}, og summen benævnes så PCB_{sum6}.

Formålet med dette studie var at estimere den relative betydning af forskellige eksponeringsveje for beboere i PCB-forurenedede bygninger. Beregningerne er baseret på detaljerede data fra et studie af beboerne i PCB-forurenedede højhuse i Brøndby Strand Parkerne. Yderligere detaljer om beregningerne kan findes i Hammel et al. (7).

Metode

Der er tidligere lavet omfattende målinger af PCB i en række boliger blandt forurenedede lejligheder i Brøndby Strand Parkerne og en referencegruppe i området. Målingerne omfattede kvantificering af 15 individuelle PCBer (kongener) i bl.a. luft, husstøv og hudaføringer fra hænderne. Derudover blev der målt PCB i beboernes blod, og de svarede på spørgeskemaer om bl.a. antal år i bolig, typisk opholdstid i boligen samt højde, vægt og alder. Resultaterne fra disse målinger er tidligere

præsenteret (3,8,9) og danner grundlag for estimerne i denne undersøgelse.

Der er lavet indtagberegninger for de tre hovedeksponeringsveje: Indånding, hudoptag og oralt indtag, hvor det orale indtag er delt op i hhv. støvindtag og indtag via fødevarer. Alle indtagberegninger er lavet på individniveau, dvs. der er anvendt data for 90 beboere, hvor der var komplette data for luft, støv og hudaføringer af hænderne. Resultatet af indtagberegningerne angives som et 'Estimeret Dagligt Indtag' (EDI), som er normaliseret til personens kropsvægt, således bliver enheden ng PCB pr. kg kropsvægt pr. dag [ng PCB/(kg·d)]. Der er også kigget på eksponeringsvejen 'hånd-til-mund-kontakt', men den viste sig uden betydning og er ikke behandlet yderligere her. Flere detaljer om beregninger og antagelser kan findes i Hammel et al. (7). Ved huller i spørgeskemadata om fx opholdstid anvendte vi estimer fra US EPA 'Exposure Factors Handbook' (10). Beregningerne er lavet for alle tilgængelige PCB-kongener, dvs. 15 kongener for målingerne fra Brøndby, men desværre findes kun information om fødevarerindtag for 7 af de 15 PCBer, hvilket har betydning for sammenligningen på tværs af alle eksponeringsveje.

Indtag via indånding

Indtaget via indånding kan beregnes forholdsvis simpelt, da der findes gode estimer for hvor meget luft folk indånder i løbet af et døgn ("inhalation rate"). Indåndingen afhænger af alder og varierer fra 12,9-16,0 m³/d. Beboerne blev kun regnet som eksponeret i den tid, de har angivet i spørgeskemaet, at de typisk opholder sig i hjemmet pr. døgn ("exposure duration"). Det estimerede daglige indtag via indånding, EDI_{inhalation}, beregnes således:

$$EDI_{inhalation} = \frac{C_{air} \times \text{inhalation rate} \times \text{exposure duration} \times \text{absorbance fraction}}{\text{body weight}}$$

Hvor C_{air} er den målte koncentration af en specifik PCB i luften og "absorbance fraction" er den andel af PCB, der optages i kroppen ved indånding, og den antager vi er 100 %. Der manglede data om opholdstid i boligen for 18 deltagere, og disse er erstattet med generelle, aldersafhængige estimater fra US EPA (10). Derudover antages luftkoncentrationen at være konstant over tid og i hele lejligheden.

Oralt indtag

Støvindtag

Alle mennesker indtager uforvarende en smule husstøv. Det gælder alle aldre, men for småbørn er indtaget særligt stort, da de putter mange ting i munden. I eksponeringsstudiet blev der målt PCB i den del af sigtet husstøv fra støvsugerposen, der var <75 μm . Denne fraktion er relativt homogen og svarer til den størrelse, der 'klistrer' til ting og dermed har større risiko for at blive spist (11,12). I beregningerne anvendes estimater for støvindtag på 20 mg/d for voksne ("dust ingestion rate"). Som for indånding er folk kun regnet eksponeret, mens de opholder sig hjemme. Det estimerede daglige indtag via støv, EDI_{dust} , beregnes således (se formel herunder):

Hvor C_{dust} er den målte koncentrationen af en specifik PCB i støvet og "GI uptake fraction" er den andel af PCB, der optages via mave-tarm-kanalen. Andelen optaget er i litteraturen angivet til 60 % (6), da bindingen til støv nedsætter optaget sammenlignet med fødevarer (13). Derudover antages koncentrationen af PCB i støvet at være konstant over tid.

Fødevarerindtag

Indtaget via fødevarer beregnes ud fra data i Fromberg et al. (14), hvori det gennemsnitlige indtag af PCB fra fødevarer for den danske befolkning (ml. 15-75 år) er estimeret til mellem 60 og 100 ng/d pr. kongener (for de

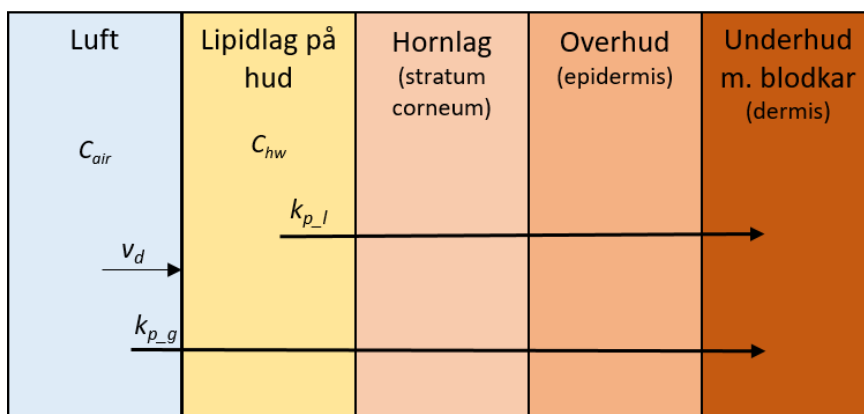
syv indikatorkongener). Data er baseret på analyser af en række fødevarer, heriblandt fisk, kød, æg og mælkeprodukter samt en spørgeskemaundersøgelse om fødevarerindtag. Data i undersøgelsen er fra 1998-2003, men niveauerne af PCB i fødevarer har generelt været faldende de seneste årtier (15,16,17). Estimaterne her er altså i den høje ende for 2017, hvor målingerne er gennemført. I vores analyser er middelinndtaget justeret i forhold til kropsvægt af hensyn til sammenligningen med de øvrige eksponeringsveje.

Hudoptag

Hudoptaget blev beregnet ud fra to forskellige metoder for hudoptag af SVOC'er beskrevet i Weschler & Nazaroff (18). Den ene metode tager udgangspunkt i gasformig SVOC i indeluften, der afsættes på huden, mens den anden tager udgangspunkt i SVOC på huden. En måling af sidstnævnte inkluderer den PCB, der evt. overføres ved direkte kontakt med kontaminerede overflader, hvilket kan gøre det sværere at generalisere fra håndfladen til hele kroppen.

Den største udfordring i estimeringen af hudoptaget er at estimere selve transporten over huden ind til blodet, ikke mindst fordi huden består af flere lag med forholdsvis forskellige egenskaber. Figur 1 viser en simplificeret skitse af modellen for indtrængning af SVOC, hvor der enten estimeres direkte fra luften eller fra lipidlaget på huden og videre ind i de forskellige hudlag (hornlag, overhud og underhud). Den samlede transport for SVOC fra lipidlaget på huden til blodbanen i underhuden er sammensat af flere trin med individuelle permeabilitetskoefficienter. Er udgangspunktet SVOC i luften (gasfasen) er der ydermere en transport fra luften til lipidlaget på huden indregnet, se (7).

$$EDI_{\text{dust ingestion}} = \frac{C_{\text{dust}} \times \text{dust ingestion rate} \times \text{exposure duration} \times \text{GI uptake fraction}_{\text{dust}}}{\text{body weight}}$$



Figur 1. Simplificeret skitse af model for indtrængning af SVOC i huden (efter Weschler & Nazaroff (18)) fra hhv. luft eller hudoverflade. k_p er permeabilitetskoefficienten over forskellige matricer eller hudlag, v_d er depositions-hastigheden.

Overordnet set kan optaget over hud, EDI_{dermal} , beskrives som:

$$EDI_{\text{dermal}} = \frac{J_{\text{max}} \times \text{total body surface area} \times \text{exposure duration}}{\text{body weight}}$$

Hvor J_{max} er den maksimale flux over huden (flux = transporteret mængde pr. areal pr. tid). Udtrykket forudsætter, at koncentrationen i blodbanen er ubetydelig sammenholdt med niveauet på hudoverfladen. Den totale hudoverflade er ca. 2 m² for en voksen person, men beregnes her individuelt ud fra højde og vægt. 'Exposure duration' for hudoptaget sættes til 24 t/d da beboerne opholdt sig langt størstedelen af tiden i boligen og lipidlaget på huden samt tøjet vil indeholde PCB og fortsætte eksponeringen, selvom man forlader lejligheden i nogle timer. Fluxen over huden, J_{max} , er beregnet med metoderne beskrevet i Weschler & Nazaroff (18), hvor udtryk for de forskellige permeabiliteter bl.a. indgår. Fluxen er beregnet på to måder; den ene som estimat baseret på målte luftkoncentrationer og den anden som estimat baseret på måleresultater fra hudaf tørring (figur 1).

Hudoptag estimeret fra aftørring af hænderne
Fluxen estimeret ud fra hudaf tørringer beregnes som:

$$J_{\text{max}} = k_{p,l} \times C_l$$

Hvor C_l er koncentrationen af PCB i lipiderne på huden og $k_{p,l}$ er permeabilitetskoefficienten over huden fra lipiderne på huden til blodbanen. C_l beregnes via individuelle estimater af arealet af hænderne ud fra højde og vægt, så indholdet af PCB fra hudaf tørringerne kan omregnes til en mængde pr. hudareal. Dernæst anvendes litteraturværdier for tykkelsen af håndfladens lipidlag således, at indholdet kan omregnes til en volumenkoncentration. Derudover er $k_{p,l}$ baseret på fysisk-kemiske parametre estimeret for hudens overfladetemperatur (32°C) vha. computermodellen SPARC (19). Disse parametre kan være forbundet med stor usikkerhed. I nærværende beregninger indgår bl.a. Henrys lov konstant (H), der er et udtryk for forholdet mellem gas opløst i væskefase og koncentrationen af gasfasen over væsken. Udregningen af $k_{p,l}$ er ret følsom over for denne størrelse, og dermed kan resultatet for eksempelvis PCB-28 reduceres (op til en faktor 4) alt efter hvilken kilde, der anvendes for kontanterne. Samtlige formler og antagelser kan findes i Hammel et al. (7).

Hudoptag estimeret fra luftkoncentration

Fluxen estimeret fra luftkoncentrationen beregnes som:

$$I_{max} = k_{p_g} \times C_g$$

Hvor C_g er koncentrationen af PCB i gasfasen og k_{p_g} er permeabilitetskoefficienten over huden fra luft (gasfasen) til blodbanen. Her indgår den målte luftkoncentration i lejlighederne samt de enkelte PCBers fysisk-kemiske parametre og en række teoretiske fysiske sammenhænge. Bestemmelsen af k_{p_g} er forbundet med usikkerheder, der dels relaterer til selve modellen for udregning, dels til de fysisk-kemiske parametre, fx værdier for fordelingskoefficienten mellem oktanol og vand (K_{ow}) og Henrys lov konstant (H). Som nævnt ovenfor kan disse parametre variere betydeligt med valg af kilde til værdierne.

Der laves en lang række antagelser om bl.a. depositions hastighed samt mængde og sammensætning af partikler i luften, disse og samtlige formler for beregningerne er beskrevet i Hammel et al. (7).

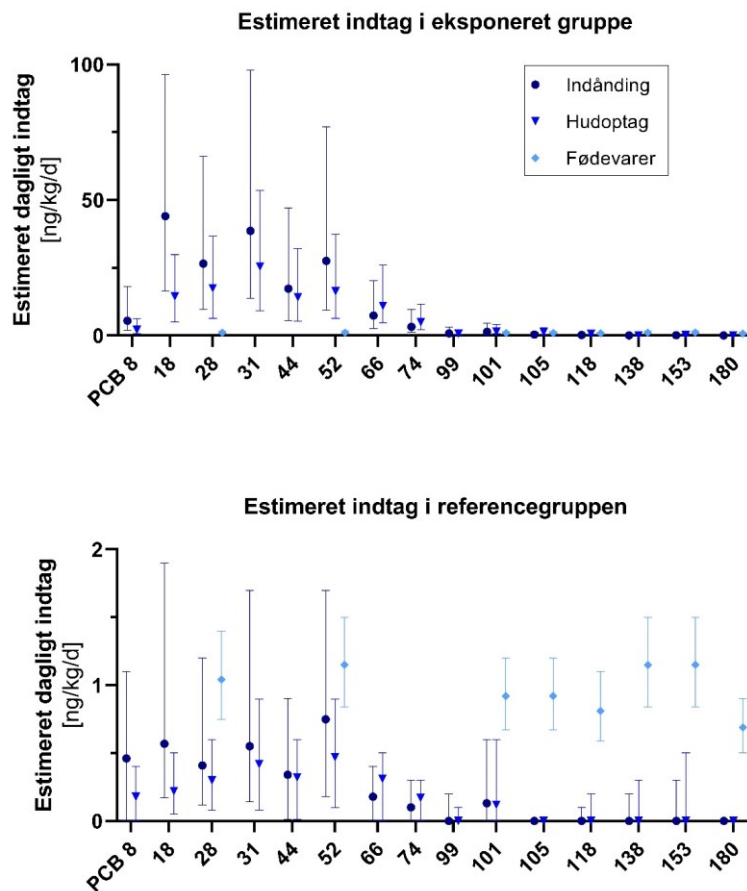
Resultater & Diskussion

I vores sammenligninger af eksponeringsveje har vi valgt at anvende resultaterne for hudoptag baseret på luftkoncentrationen frem for hudaføringer. Det skyldes bl.a., at hudaføringerne af hænderne også medtager et potentielt bidrag fra berøring af kontaminerede overflader, og at det dermed bliver sværere at generalisere til hele kroppen. Derudover anvendes litteraturværdier for lipidlagets tykkelse kun i estimerne fra aføringerne, og dette estimat ændrer sig med en faktor 2 ved brugen af forskellige værdier fra litteraturen. Når det er sagt, så endte estimerne af hudoptag fra hhv. luftkoncentration og hudaføringer faktisk med at være forholdsvis ens. I gennemsnit er estimerne fra hudaføringer 90 % af estimerne direkte fra luft, hvilket giver grund til at tro, at estimerne for depositions hastighed og lipidlagstykkelse har den rette størrelsesorden.

Fejl! Henvisningskilde ikke fundet. øverst viser PCB-indtaget for de eksponerede beboere for de 15 kongener opdelt for de tre vigtigste eksponeringsveje, nederst ses det for referencegruppen (bemærk stor forskel på y-akserne). Af resultaterne ses det, at indånding er den dominerende indtagvej for PCB for størstedelen af de målte kongener for de eksponerede beboere, undtagen for de typiske fødevarer-PCBer (PCB-138, 153 og 180). Det ses også, at hudoptaget er en betydelig sekundær eksponering for de lavt klorerede PCBer. Der ses store individuelle forskelle blandt beboerne, som skyldes forskellige niveauer i lejlighederne kombineret med beboernes individuelle forhold. For referencegruppen udgør fødevarer som forventet langt størstedelen af PCB-indtaget. Der ses dog også et bidrag fra indånding og hudoptag, som skyldes et lavt, men målbart, baggrundsniveau i de fleste af referencelejlighederne. Beregningerne viste, at eksponering via støv er ubetydelig for voksne (< 1 %), og derfor er støv ikke medtaget i figur 2.

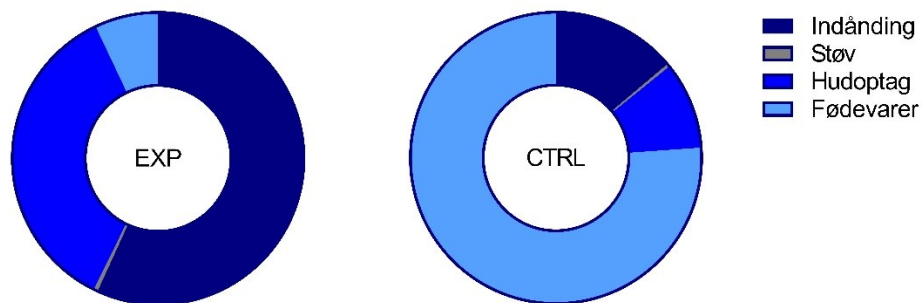
Den relative fordeling mellem eksponeringsveje er vist i figur 3 for de to eksponeringsgrupper. Indånding giver i gennemsnit anledning til knap 60 % af bidraget til PCB-eksponeringen, hudoptag giver ca. 35 % og fødevarer ca. 5 % for beboerne i PCB-forurende lejligheder med de givne antagelser. For beboerne i referencelejlighederne kommer ca. 80 % fra fødevarer.

Det samlede indtag via indeklimaet er på 281 ng/(kg·d) for de 15 målte kongener eller 94 ng/(kg·d) for PCB_{sum7} for den eksponerede gruppe. For referencegruppen er det samlede daglige indtag via indeklimaet er 6 ng/(kg·d) for PCB_{sum15} eller 2 ng/(kg·d) for PCB_{sum7}. Dertil kommer et median fødevarerindtag på ca. 7 ng/(kg·d) for PCB_{sum7} uafhængigt af eksponeringsgruppe. Det vil sige, at det samlede (mediane) indtag er hhv. ca. 100 ng PCB_{sum7}/(kg·d) og ca. 9 ng PCB_{sum7}/(kg·d) for de eksponerede beboere og referencegruppen. Man skal dog huske, at den relative betydning



af eksponeringsvej i nogen grad vil påvirkes af, hvilke kongener man fokuserer på.

Figur 2. Estimeret dagligt indtag af specifikke PCB'er fra indånding, hudoptag og fødevarer (median og 5-95 % interval). For fødevarer findes kun data for PCB-28, 52, 101, 118, 138, 153, og 180. Øverst: Eksponeret gruppe (n=67), nederst: referencegruppen (n=23). Bemærk forskellige y-akser for indtag, som er langt højere i den eksponerede gruppe.



Figur 3. Relativt bidrag til det samlede daglige indtag af Sum₇PCB for eksponerende beboere (EXP) samt referencegruppen (CTRL).

De beregnede indtag kan sættes i relation til et tolerabelt daglig indtag (TDI) fra den franske styrelse for fødevarerikkerhed (AFSSA) på 10 ng PCB_{sum6}/(kg·d) (20). Sammenholdes det alene med fødevarerindtaget lader den franske TDI ikke megen plads til anden eksponering ud over via fødevarer. Dermed overskrider samtlige eksponerede beboere AFSSAs TDI på trods af, at kun enkelte boede med luftkoncentrationer over den øvre danske aktionsværdi på 3000 ng/m³. I Danmark findes ingen fastsat TDI for PCB, men de nuværende aktionsværdier for indeluft er fastsat ud fra en ældre, tysk TDI på 1 µg/kg/d (=1000 ng PCB_{total}/(kg·d), som beregnes som 5 x PCB_{sum7}). Dermed ligger medianværdien for de eksponerede beboere under den ældre tyske TDI, og kun individer over 95-percentilen ligger over.

Trods de store usikkerheder tyder beregningerne på, at hudoptaget *kan* bidrage betydeligt til den samlede udsættelse for PCB. Dette er på linje med, at PCB har en anmærkning om, at det optages over huden på Arbejdstilsynets liste over 'Grænseværdier for Stoffer og Materialer' (Arbejdstilsynet 2021) (21).

I artiklen af Hammel et al. (7) er indtagvejene yderligere anvendt til en beregning af kropsbelastningen på tidspunktet for blodprøvetagning. En sådan beregning inkluderer bl.a. nedbrydningen af de forskellige PCBer i kroppen over tid. Nedbrydningen beregnes med brug af halveringstider, der er forskellige for de forskellige PCBer. Resultaterne for den beregnede kropsbelastning er sammenlignet med de faktisk målte blodkoncentrationer. Resultaterne viser, at for PCB-28 passer den beregnede kropsbelastning godt overens med den målte. Blandt de målte kongener med lav kloreringsgrad har PCB-28 den længste halveringstid og var også dominerende i blodet hos de eksponerede beboere i undersøgelsen. For PCB-52 blev den beregnede kropsbelastning overestimeret sammenlignet med den målte. Det kan skyldes de store usikkerheder i indtag-

beregningerne, men det kan også skyldes fejl-estimer af halveringstider i kroppen, da der kun er ganske lidt litteraturdata for PCB-52. For de fødevarerrelaterede PCBer underestimerer modellen kropsbelastningen, hvilket bl.a. kan skyldes, at der kun er integreret over tidsperioden, hvor beboerne boede i deres forurenede lejligheder, og ikke hele livet, til trods for at folk i gennemsnit (median) havde boet i deres lejligheder i 1½ år.

Udfordringer ved beregning af hudoptag

Generelt må vi påpege, at estimerne for indtag er behæftet med betydelige usikkerheder pga. de mange antagelser, der anvendes i beregningerne. Hudoptaget er særligt usikkert, da der indgår beregnede fysisk-kemiske konstanter, der er behæftet med ganske betydelige usikkerheder. Derudover er der ikke taget højde for individuelle forskelle i hudoptaget, herunder afhængigheden af alder eller lignende.

Der findes en anden mere simpel og måske derfor også mere udbredt metode til beregning af hudoptag, nemlig at antage, at en procentdel af et stof på huden optages, og at denne procentdel er stofs specifik. Den metode kan dog give meget misvisende resultater, da den procentdel ofte afhænger af dosen, for jo mere stof man doserer på huden, jo mindre en andel optages. Den virkelige proces er en flux over huden, som formentlig er den begrænsende faktor for optaget (22). Derudover er procentoptag ikke anvendeligt, når der er tale om en vedvarende eksponering i modsætning til en specifik tidsbegrænset udsættelse. Vi har derfor valgt at beregne hudoptag ud fra en konstant flux i denne undersøgelse, selvom det er mere besværligt og også kræver en række antagelser.

Konklusion

Undersøgelsen har vist, at indånding er den væsentligste eksponeringsvej for PCB i forurenede bygninger, men den viste samtidigt, at optaget over huden potentielt kan udgøre et

betydeligt bidrag. Med de givne antagelser bidrog indånding med ca. 60 %, hudoptag med 35 % og fødevarer med ca. 5 % af eksponeringen for PCB for beboerne i de forurenede lejligheder, og bidraget fra støvindtag var ikke væsentligt. Det potentielt store bidrag fra hudoptaget i de forurenede boliger bør kvalificeres yderligere, og det bør undersøges, hvorvidt der bør tages højde herfor i fremtidige risikovurderinger for PCB.

Tak

Undersøgelsen blev støttet af Landsbyggefonden.

Yderligere information:

Marie Frederiksen

e-mail: mef@nfadk

Referencer

1. Miljøstyrelsen. *PCB/PCT-forurening*. En udredning om forbrug, forurening og transportveje for PCB og PCT i Danmark. COWIconsult. 1983.
2. Miljøstyrelsen. *Vejledning om håndtering af PCB-holdige kondensatorer i lysarmaturer*. (Vejledning fra Miljøstyrelsen nr. 10, 2015). 2015.
3. Andersen HV, Frederiksen M, Knudsen LE. *Feltundersøgelse af human eksponering for PCB i bygninger i Brøndby Strand Parkerne*. Miljø & Sundhed 2020a;26:3-12.
4. Jensen AA. *Health risks of PCB in the indoor climate in Denmark – background for setting recommended action levels*. in: Authority D.H.a.M., ed. ISBN online: 978-87-7104-004-3; 2013.
5. Morrison GC, Andersen HV, Gunnarsen L, Varol D, Uhde E, Kolarik B. *Partitioning of PCBs from air to clothing materials in a Danish apartment*. Indoor Air 2018;28:188-197.
6. Ertl H, Butte W. *Bioaccessibility of pesticides and polychlorinated biphenyls from house dust: In-vitro methods and human exposure assessment*. J Expo Sci Environ Epidemiol 2012;22:574-583.
7. Hammel SC, Andersen HV, Knudsen LE, Frederiksen M. *Inhalation and dermal absorption as dominant pathways of PCB exposure for residents of contaminated apartment buildings*. Int J Hyg Environ Health 2023;247: 114056.
8. Andersen HV, Gunnarsen L, Knudsen LE, Frederiksen M. *PCB in air, dust and surface wipes in 73 Danish homes*. Int J Hyg Environ Health 2020b;224.
9. Frederiksen M, Andersen HV, Haug LS, Thomsen C, Broadwell SL, Egsmose EL, Kolarik B, Gunnarsen L, Knudsen LE. *PCB in serum and hand wipes from exposed residents living in contaminated high-rise apartment buildings and a reference group*. Int J Hyg Environ Health 2020;224:113430.
10. USEPA. U.S. EPA. *Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final Report)*. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-09/052F, 2011. 2017.
11. Choate LM, Ranville JF, Bunge AL, Macalady DL. *Dermally adhered soil: 1. Amount and particle-size distribution*. Integr Environ Assess Manag 2006;2:375-384.
12. Weiss JM, Gustafsson Å, Gerde P, Bergman Å, Lindh CH, Kraus AM. *Daily intake of phthalates, MEHP, and DINCH by ingestion and inhalation*. Chemosphere 2018;208:40-49.
13. Lorber, M. *Exposure of Americans to polybrominated diphenyl ethers*. J Expo Sci Environ Epidemiol 2008;18:2-19.
14. Fromberg A, Granby K, Hojgard A, Fagt S, Larsen JC. *Estimation of dietary intake of PCB and organochlorine pesticides for children and adults*. Food Chemistry 2011;125:1179-1187.
15. Baars AJ, Bakker MI, Baumann RA, Boon PE, Freijer JI, Hoogenboom LAP, Hoogerbrugge R, van Klaveren JD, Liem AKD, Traag WA, de Vries J. *Dioxins, dioxin-like PCBs and non-dioxin-like PCBs in foodstuffs: occurrence and dietary intake in The Netherlands*. Toxicol Lett 2004;151:51-61.

-
16. Saktrakulka P, Lan T, Hua J, Marek RF, Thorne PS, Hornbuckle KC. *Polychlorinated Biphenyls in Food*. *Enviro Sci Technol* 2020 ;54:11443-11452.
 17. Törnkvist A, Glynn A, Aune M, Darnerud PO, Ankarberg EH. *PCDD/F, PCB, PBDE, HBCD and chlorinated pesticides in a Swedish market basket from 2005 – Levels and dietary intake estimations*. *Chemosphere* 2011;83:193-199.
 18. Weschler CJ, Nazaroff WW. *SVOC exposure indoors: Fresh look at dermal pathways*. *Indoor Air* 2012;22:356-377.SPARC. *SPARC Online Calculator*.
<http://archemcalc.com/sparc-web/calc> 2022.
 19. Duedahl-Olesen L, Cederberg TL, Christensen T, Fagt S, Fromberg A, Granby K, Hansen M, Boberg J, Sloth JJ, Petersen A. *Dietary exposure to selected chemical contaminants in fish for the Danish population*. *Food Addit Contam: Part A* 2020;37:1027-1039.
 20. Arbejdstilsynet. *Grænseværdier for stoffer og materialer*. At-vejledning C.0.1-1. 2021. *
 21. Kissel JC. *The mismeasure of dermal absorption*. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011;21:302-309.

*<https://atdk/regler/at-vejledninger/graensevaerdier-stoffer-materialer-c-0-1/>

Nitrat i drikkevand og risiko for graviditetstab

Af Ninna Hinchely Ebdrup^{1,2,3}, Jörg Schullehner^{2,4}, Ulla Breth Knudsen^{3,5}, Zeyan Liew^{6,7}, Anne Marie Ladehoff Thomsen^{2,8}, Julie Lyngsø^{1,2}, Bjørn Bay^{1,8}, Linn Håkonsen Arendt^{1,2}, Pernille Jul Clemmensen², Torben Sigsgaard^{2,9,10}, Birgitte Hansen⁴, Cecilia Høst Ramlau-Hansen²

Nitratforurening af drikkevand er et globalt problem, og der er mistanke om nitratrelaterede fosterskader under den gældende grænseværdi. Der mangler imidlertid fortsat studier af, hvorvidt nitrat i drikkevand er relateret til graviditetstab.

Vi gennemførte derfor et landsdækkende kohortestudie af 100.000 graviditeter og estimerede kvindernes eksponering for nitrat i drikkevand under graviditeten og risikoen for graviditetstab inden 22. graviditetsuge.

Overordnet fandt vi ikke en sammenhæng mellem nitrat i drikkevand og risikoen for graviditetstab i analysen af eksponeringen som en kategorisk variabel. Da vi modellerede eksponeringen som en kontinuert variabel, fandt vi en ikke statistisk signifi-

kant dosisafhængig sammenhæng mellem nitrat i drikkevand i første trimester og risikoen for graviditetstab ved niveauer under grænseværdien.

Introduktion

Der er en stigende bekymring og viden om, at miljøkemikalier kan påvirke den menneskelige reproduktion (1-3). Til trods for at 30 % af alle graviditeter ender i et graviditetstab (4), er det sparsomt belyst, om nitrat i drikkevand kan skade den menneskelige reproduktion (5).

Nitrat i det danske drikkevand skyldes hovedsageligt tab af kvælstof fra intensivt landbrug til grundvandet (6-8). Cirka 2-3 % af den amerikanske og vesteuropæiske befolkning udsættes for nitratniveauer i drikkevandet, der overstiger grænseværdien på 50 mg/L nitrat (NO₃⁻), mens dette var tilfældet for kun ca. 1,3 % af den danske befolkning i 2012 (9). Grænseværdien er defineret af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) for at beskytte mod akut forgiftning af børn (10). Grænseværdien forholder sig imidlertid ikke til potentielt skadelige effekter af lavdosis eksponering af nitrat (11,12).

I dyremodeller har nitrat været mistænkt for fosterskadelige, hormonforstyrrende og kræftfremkaldende effekter (13,14). Tidligere studier af nitrats betydning for den menneskelige reproduktion har vist modstridende resultater og haft metodiske begrænsninger (5, 1). Nitrat indtages via drikkevand og kost og har en kort halveringstid og akkumuleres ikke i kroppen (16). Nitrat bliver biologisk aktivt efter reduktion til nitrit. Nitrit kan efterfølgende reagere med aminer og amider og

-
- ¹ Kvindesygdomme og Fødsler, Fertilitetsklinikken, Regionshospitalet Horsens
² Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
³ Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet
⁴ De Nationale Geologiske Undersøgelser for Danmark og Grønland, Aarhus
⁵ Department of Environmental Health Sciences, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA
⁶ Yale Center for Perinatal, Pediatric, and Environmental Epidemiology, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA
⁷ DEFACTUM, Folkesundhed og Sundhedstjenesteforskning, Koncern Kvalitet, Region Midtjylland, Aarhus
⁸ Maigaard Fertilitetsklinik, Aarhus
⁹ Center for Registerforskning, Aarhus Universitet
¹⁰ Danish Big Data Centre for Environment and Health (BERTHA), Aarhus Universitet, Aarhus

danne N-nitrosoforbindelser (NOC'er). Nitrat og NOC'er er vandopløselige og dermed eksponeres fosteret også under graviditeten (17). Den endogene dannelse af NOC'er kan øges ved indtag af nitroserbare lægemidler som indeholder amider og aminer (18,19).

Formål

Vi undersøgte sammenhængen mellem nitrat i drikkevand og graviditetstab i den nationale fødselskohorte Bedre Sundhed i Generationer (engelsk: Danish National Birth Cohort (DNBC)). Yderligere undersøgte vi, om nitroserbare lægemidler modificerede sammenhængen mellem nitrat i drikkevand og graviditetstab.

Metoder

I det følgende gennemgås metoder og resultater, og vi henviser til den publicerede artikel for yderligere detaljer (20).

Design og population

Kohortestudiet inkluderede alle 100.410 graviditeter, der deltog i DNBC fra 1996-2002, og kobled data med nationale sundhedsregistre og drikkevandsregistre via det unikke personnummer (CPR) (21,22). Gravide kvinder blev inviteret til DNBC af deres praktiserende læge eller jordemoder ved første svangrebese. Alle tilmeldte kvinder blev inviteret til at deltage i telefoninterviews. Det første interview blev gennemført omkring graviditetsuge 16-17 og fokuserede på kvindens reproduktive helbred og livsstil og ved graviditetstab blev kvinden spurgt uddybende ind hertil (23).

Nitrat i drikkevand

Eksponeringsestimaterne bygger på den tilgang, der er udviklet og beskrevet af Schullehner et al. (6,24,9), og beror på drikkevandsdata fra den Nationale Boringsdatabase Jupiter (25). Den danske drikkevandsforsyning er decentral og helt baseret på grundvand. Nitratkoncentrationer kom fra vandværkernes obligatoriske kontrol af drikkevandet, som blev omregnet til årlige gennemsnitskoncentrationer

(24). På grund af variationer i geologi og jordbrug varierer grundvandets og dermed også drikkevandets nitratkoncentrationer over hele landet (24,26). Det var muligt at redegøre for individualspecifikke nitratniveauer i drikkevandet via hver deltagers geokodede bopælshistorik, som er registreret i det danske CPRregister (21), koblet til værkernes vandforsyningsområder (27,11,28,29). Private boreringer monitoreres mindre intenst, og oplysninger om nitratniveauer mangler for ca. 50 % (6). Derfor inkluderede vi kun personer, der opholdt sig i hele eksponeringsperioden på en adresse registreret hos en almen vandforsyning.

Hver kvindes nitrateksponering under graviditeten blev beregnet fra datoen for sidste menstruations første dag til datoen for graviditetstab eller afslutningen på opfølgningen (graviditetsuge 21 plus seks dage), alt efter hvad der kom først. Til de trimesterspecifikke delanalyser beregnede vi eksponeringsestimaterne frem til graviditetsuge 11 plus seks dage for første trimester og fra graviditetsuge 12 frem til graviditetsuge 21 plus seks dage for andet trimester.

Graviditetstab

Vi definerede udfaldet som et spontant intrauterint graviditetstab før 22. graviditetsuge (30). Tilmeldingskriteriet til DNBC var igangværende graviditet. Graviditetstab blev efterfølgende dokumenteret i DNBC via opfølgning i de nationale sundhedsregistre og via DNBC-deltagerinterviews (31,32).

Statistiske analyser

Vi brugte Cox proportional hazard-model til at estimere hazard ratioer (HR'er) med 95 % konfidensintervaller (CI'er) for sammenhængen mellem nitrat i drikkevand og graviditetstab. Nitrat i drikkevand blev kategoriseret i fem *a priori* definerede grupper som tidligere beskrevet: ≤ 1 mg/L, $>1-\leq 2$ mg/L, $>2-\leq 5$ mg/L, $>5-\leq 25$ mg/L og > 25 mg/L (28). Den laveste referencekategori inkluderede eksponeringer under detektionsgrænsen i datasættet (≤ 1 mg/L). I analyserne af den kontinuerte eksponering var fordelingen ikke lineær, og en

logtransformeret kontinuert variabel blev modelleret og præsenteret i splines (33).

Der blev i analyserne taget højde for moderens alder på graviditetstidspunktet, socioøkonomiske faktorer, befolkningstæthed og livsstilsfaktorer som angivet i tabel 1.

For at kunne stratificere efter indløste nitroserbare lægemidler og undersøge for effektmodifikation identificerede vi de relevante ATCkoder (19, 34). Indløste lægemidler under graviditeten blev identificeret ved kobling til Lægemedeldatabasen (35).

Vi gennemførte en række sensitivitetanalyser for at teste robustheden af vores resultater.

Resultater

Vi inkluderede 91.921 graviditeter, hvoraf 4.229 (4,6 %) endte som graviditetstab. Middelværdien for nitrat i drikkevand var 1,81 mg/L (95 % prædiktionsinterval: (0,17-18,74 mg/L)), og 4,4 % af graviditeterne blev eksponeret for nitratniveauer over 25 mg/L (tabel 1).

I analyserne af den kategoriske eksponering fandt vi ikke en sammenhæng mellem nitrat i drikkevand og graviditetstab, og heller ikke en dosis-respons sammenhæng (tabel 2).

I analyserne af den kontinuerede eksponering fandt vi en svag dosisrelateret stigning i risikoen for graviditetstab (figur 1). Den højeste risiko for graviditetstab var i første trimester ved 5 mg/L nitrat (justeret hazard ratio 1,16 (95 % CI: 1,01, 1,34)).

Resultaterne af sensitivitetanalyserne indikerede robusthed af hovedresultaterne (resultater er ikke gengivet her, men kan ses i den publicerede artikel) (20).

Af de inkluderede graviditeter indløste 16 % nitroserbare lægemidler tidligt i graviditeten (tabel 1). Vi fandt ikke effektmodifikation af nitroserbare lægemidler og nitrat i drikkevand (resultater er ikke gengivet her).

Diskussion

Dette landsdækkende kohortestudie viste ikke en sammenhæng mellem nitrat i drikkevand og risikoen for graviditetstab i de kategoriske analyser. Da vi modellerede eksponeringen som en kontinuert variabel, var risikoen for graviditetstab 10-16 % i gruppen af graviditeter med 1-10 mg/L nitrat i drikkevandet og lavere i de højeste eksponeringer over 10 mg/L (tabel 2, første trimester analysen). Resultaterne kan tyde på, at timingen og dosis påvirker risikoen for graviditetstab. Vores resultater viste ikke effektmodifikation af nitroserbare lægemidler.

Sammenligning med andre studier

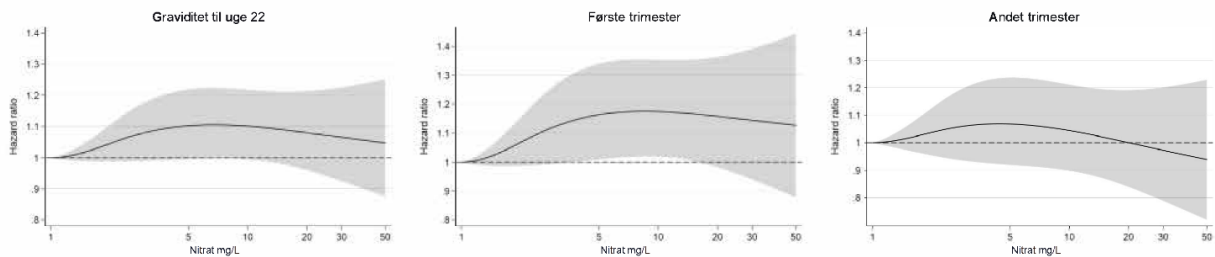
Selvom gravide kvinder verden over udsættes for nitrat hver dag, og graviditetstab har store konsekvenser for individet og samfundet, har den eksisterende litteratur ikke klarlagt, om nitrat i drikkevand øger risikoen for graviditetstab.

I dyremodeller med mus og kvæg blev nitrat i drikkevand relateret til længere ventetid til formering, færre afkom, uregelmæssig cyklus og fosterdød (36-40). Yderligere viste rotte- og musestudier nedsat sædkoncentration, nedsat bevægelse af sædceller og ændring i testikelvæv (41,42). I observationsstudier af mennesker er nitrat i drikkevand under grænseværdien blevet relateret til neonatal død (43), væksthæmning (28,44), for tidlig fødsel (45), meget lav fødselsvægt (46,47) og medfødte misdannelser (48,49). Disse resultater deler potentielt underliggende mekanismer med graviditetstab. Et enkelt observationsstudie har undersøgt nitrat i drikkevand og risikoen for graviditetstab og viste ikke øget risiko ved nitrateksponeringer på 0,1-5,5 mg-N/L (svarende til 0,44-24,3 mg/L) (50). Dette case-kontrolstudie havde metodiske begrænsninger relateret til potentiel misklassifikation af eksponeringen, og udfaldet inkluderede ikke tidlige graviditetstab, men var defineret for kvinder indlagt på hospital (15).

Tabel 1. Karakteristik af studiepopulationen kategoriseret efter nitrat i drikkevand.

Karakteristik	Nitrat koncentration (mg/L)				
	≤1	>1-≤2	>2-≤5	>5-≤25	>25
Total graviditeter ^a , n (%)	27.413 (29,8)	25.753 (28,0)	24.285 (26,4)	10.449 (11,4)	4.021 (4,4)
Alder ved undfangelse, middelværdi (±SD)	29,56 (4,29)	29,90 (4,25)	29,86 (4,42)	29,44 (4,36)	29,32 (4,35)
Alder ved undfangelse, n (%)					
<20	282 (1,0)	224 (0,9)	261 (1,1)	129 (1,2)	48 (1,2)
≥20-<25	3.461 (12,6)	2.744 (10,7)	2.860 (11,8)	1.443 (13,8)	568 (14,1)
≥25-<30	11.653 (42,5)	10.616 (41,2)	9.719 (40,0)	4.340 (41,5)	1.705 (42,4)
≥30-<35	9.049 (33,0)	9.030 (35,1)	8.364 (34,4)	3.386 (32,4)	1.280 (31,8)
≥35-≤40	2.704 (9,9)	2.848 (11,1)	2.763 (11,4)	1.056 (10,1)	381 (9,5)
>40	264 (1,0)	291 (1,1)	318 (1,3)	95 (0,9)	39 (1,0)
Højeste fuldførte uddannelse, n (%)					
Folkeskole	2.399 (8,8)	1.592 (6,2)	1.838 (7,6)	926 (8,9)	346 (8,6)
Gymnasium eller erhvervsskole	11.449 (41,8)	8.721 (33,9)	8.833 (36,4)	4.495 (43,0)	1.600 (39,8)
Grunduddannelse	2.228 (8,1)	1.733 (6,7)	1.705 (7,0)	767 (7,3)	270 (6,7)
Mellemlang uddannelse	8.838 (32,2)	8.548 (33,2)	7.732 (31,8)	3.290 (31,5)	1.361 (33,8)
Højt uddannet eller Ph.D.	2.451 (8,9)	5.102 (19,8)	4.110 (16,9)	950 (9,1)	433 (10,8)
Ej oplyst	48 (0,2)	57 (0,2)	67 (0,3)	21 (0,2)	11 (0,3)
Beskæftigelse, n (%)					
Arbejdsløs ^b	2.816 (10,3)	2.330 (9,0)	2.311 (9,5)	1.211 (11,6)	471 (11,7)
Studerende	2.036 (7,4)	3.130 (12,2)	2.305 (9,5)	813 (7,8)	378 (9,4)
Ansæt, uspecifik indkomst	2.066 (7,5)	1.671 (6,5)	1.637 (6,7)	779 (7,5)	287 (7,1)
Ansæt, lav indkomst	10.090 (36,8)	7.344 (28,5)	7.747 (31,9)	3.895 (37,3)	1.390 (34,6)
Ansæt, middel indkomst	6.371 (23,2)	6.149 (23,9)	5.613 (23,1)	2.255 (21,6)	887 (22,1)
Administrerende direktør eller høj indkomst	3.026 (11,0)	4.221 (16,4)	3.770 (15,5)	1.147 (11,0)	469 (11,7)
Virksomhedsejer	501 (1,8)	496 (1,9)	474 (2,0)	192 (1,8)	58 (1,4)
Andet	507 (1,8)	412 (1,6)	>422(1,7)	157 (1,5)	81 (2,0)
Ej oplyst	0 (0,0)	0 (0,0)	< 5 (.)	0 (0,0)	0 (0,0)
Befolkningstæthed ^c , middelværdi (±SD)	424,88 (488,63)	1215,16 (1382,67)	1137,34 (1306,25)	624,18 (874,46)	592,85 (717,16)
Rygning i graviditeten (cigaretter/dag), n (%)					
Ikke ryger	18.937 (69,1)	17.905 (69,5)	16.364 (67,4)	7.038 (67,4)	2.781 (69,2)
Rygning i tidlig graviditet	2.061 (7,5)	2.460 (9,6)	2.280 (9,4)	879 (8,4)	295 (7,3)
1-9	2.365 (8,6)	2.027 (7,9)	2.045 (8,4)	965 (9,2)	320 (8,0)
10-14	1.172 (4,3)	980 (3,8)	1.066 (4,4)	538 (5,1)	210 (5,2)
>15	737 (2,7)	576 (2,2)	712 (2,9)	349 (3,3)	129 (3,2)
Ej oplyst	2.141 (7,8)	1.805 (7,0)	1.818 (7,5)	680 (6,5)	286 (7,1)

Ugentligt alcoholforbrug (genstand/uge), n (%)					
0	13.860 (50,6)	12.911 (50,1)	12.677 (52,2)	5.613 (53,7)	2.121 (52,7)
0,5-3,5	10.866 (39,6)	10.468 (40,6)	9.276 (38,2)	3.940 (37,7)	1.539 (38,3)
4-7	489 (1,8)	517 (2,0)	447 (1,8)	181 (1,7)	>65 (1,6)
≥7,5	39 (0,1)	36 (0,1)	59 (0,2)	20 (0,2)	< 5 (.)
Ej oplyst	2.159 (7,9)	1.821 (7,1)	1.826 (7,5)	695 (6,7)	288 (7,2)
Body mass index (kg/m ²), n (%)					
<18,5	1035 (3,8)	1.097 (4,3)	1.098 (4,5)	439 (4,2)	166 (4,1)
18,5-25	16.262 (59,3)	16.761 (65,1)	15.371 (63,3)	6.206 (59,4)	2.350 (58,4)
25-30	5.238 (19,1)	4.096 (15,9)	4.011 (16,5)	2.051 (19,6)	797 (19,8)
>30	2.360 (8,6)	1.607 (6,2)	1.613 (6,6)	930 (8,9)	369 (9,2)
Ej oplyst	2.518 (9,2)	2.192 (8,5)	2.192 (9,0)	823 (7,9)	339 (8,4)
Tidligere graviditeter, n (%)					
Primigravidae	9.604 (35,0)	9.988 (38,8)	8.971 (36,9)	3.632 (34,8)	1.517 (37,7)
Multigravidae	>17.803(64,9)	15.765 (61,2)	>15.308 (63,0)	>6.811 (65,2)	2.504 (62,3)
Ej oplyst	< 5 (.)	0 (0,0)	< 5 (.)	< 5 (.)	0 (0,0)
Tidligere fødsler, n (%)					
Nullipara	12.607 (46,0)	13.825 (53,7)	12.630 (52,0)	4.901 (46,9)	1.998 (49,7)
Multipara	>14.800 (54,0)	11.928 (46,3)	>11.649 (48,0)	>5.542 (53,1)	2.023 (50,3)
Ej oplyst	< 5 (.)	0 (0,0)	< 5 (.)	< 5 (.)	0 (0,0)
Tidligere spontane graviditetstab, n (%)					
0	21.941 (80,0)	20.707 (80,4)	19.547 (80,5)	8.394 (80,3)	3.212 (79,9)
1-2	5.283 (19,3)	4.917 (19,1)	4.564 (18,8)	1.977 (18,9)	776 (19,3)
>3	>183 (0,7)	129 (0,5)	>168 (0,7)	>72 (0,7)	33 (0,8)
Ej oplyst	< 5 (.)	0 (0,0)	< 5 (.)	< 5 (.)	0 (0,0)
Indløst nitroserbart lægemiddel i graviditet, n (%)					
Ja	4.321 (15,8)	3.726 (14,5)	3.795 (15,6)	1.682 (16,1)	650 (16,2)
Nej	23.082 (84,2)	22.027 (85,5)	>20.484 (84,4)	>8.761 (83,9)	3.371 (83,8)
Ej oplyst	10 (0,0)	0 (0,0)	< 5 (.)	< 5 (.)	0 (0,0)
Note: I henhold til lokale regler må enkelte værdier mindre end fem svarende til deltager i undersøgelsen ikke rapporteres (GDPR (EU), 2016/679 of 25 May 2018). I tilfælde af tal under fem blev pseudo-numre estimeret som den værdi, der var tættest på det faktiske antal > eller < fem.					
^a n=91.921.					
^b Arbejdsløs: modtager af sociale ydelser, førtidspension eller uddannelsesstøtte.					
^c Befolkningstæthed inden for 250 meter.					



Figur 1. Justerede hazard ratioer for graviditetstab ved nitrat i drikkevand (log skala) under graviditeten med 1 mg/L NO_3^- som reference. Eksponeringer under den højeste detektionsgrænse 1 mg/L NO_3^- og over 50 mg/L NO_3^- er ikke vist, men inkluderet i modellen. Gråskalaområder repræsenterer konfidensintervallet. Splines blev justeret for alder, uddannelsesniveau, beskæftigelse, befolkningstæthed, BMI, rygning og alkohol. Modellen blev tilpasset med *robust standardfejl* for at kontrollere for uafhængighed af graviditeter af den samme kvinde.

Tabel 2. Justerede hazard ratios (HR) og 95 % konfidensintervaller (CI'er) for nitrat i drikkevand og risiko for graviditetstab.

NO_3^- (mg/L)	Graviditet til uge 22 ^a			Første trimester ^b			Andet trimester ^c		
	n=83.575 (2.915 graviditetstab)			n=53.082 (1.481 graviditetstab)			n=82.004 (1.352 graviditetstab)		
	Graviditeter (n (%))	Graviditetstab (n)	aHR ^d (95 % CI)	Graviditeter (n (%))	Graviditets tab (n)	aHR ^d (95% CI)	Graviditeter (n (%))	Graviditets tab (n)	aHR ^d (95 % CI)
≤ 1	24.829 (29,7)	831	Ref (1)	15.428 (29,1 %)	397	Ref (1)	24.717 (30,1)	423	Ref (1)
>1- ≤ 2	23.474 (28,1)	829	0,97 (0,88, 1,07)	15.263 (28,8)	433	0,98 (0,86, 1,14)	22.894 (27,9)	363	0,91 (0,77, 1,06)
> 2- ≤ 5	22.013 (26,3)	781	1,00 (0,90, 1,10)	13.983 (26,3)	408	1,03 (0,89, 1,19)	21.492 (26,2)	351	0,95 (0,82, 1,10)
> 5- ≤ 25	9.586 (11,5)	346	1,04 (0,92, 1,18)	6.011 (11,3)	176	1,10 (0,92, 1,31)	9.229 (11,3)	156	0,98 (0,81, 1,17)
> 25	3.673 (4,4)	128	0,97 (0,81, 1,17)	2.397 (4,5)	67	1,03 (0,80, 1,34)	3.672 (4,5)	59	0,92 (0,70, 1,21)

Note: Modellen blev tilpasset med *robust standardfejl* for at kontrollere for uafhængighed af graviditeter af den samme kvinde. NO_3^- , nitratkoncentration i drikkevand; CI, konfidensinterval; Ref, reference.

^aFra datoen for sidste menstruations første dag til gestationsalder 21 uger plus 6 dage.

^bFra datoen for sidste menstruations første dag til gestationsalder 11 uger plus 6 dage.

^cGestationsalder 12 uger til 21 uger plus 6 dage.

^dJusteret for moderens alder, uddannelsesniveau, beskæftigelse, befolkningstæthed, BMI, rygning og alkohol.

Vi antog, at nitroserbare lægemidler kunne være effektmodifikatorer for sammenhængen mellem nitrat i drikkevand og graviditetstab, hvilket ikke tidligere var undersøgt. Nitroserbare lægemidler har været relateret til medfødte misdannelser, for tidlig fødsel og dødfødsel (51,34,52,53). Ydermere har nitroserbare lægemidler og nitratindtagelse i kombination været forbundet med neuralrørsdefekter og for tidlig fødsel (54,55).

Metodiske overvejelser

Så vidt vi ved, er dette det første studie, der omfatter en stor population med nøjagtige målinger af nitrat i drikkevand på husstands-niveau, validerede data om graviditetstab og omfattende data for potentielle confoundere og effektmodifikatorer.

I DNBC resulterede 4,6 % af de inkluderede graviditeter i graviditetstab. Graviditetstab er hyppigt forekommende, men kun omkring 50 % af graviditetstab kræver lægelig behandling (4). Et dansk studie fandt, at kun 5-10 % af spontane graviditetstab var registreret i de nationale sundhedsregistre (56). DNBC inkluderede ikke graviditetstab, der indtraf før tilmeldingen til DNBC (i gennemsnit i graviditetsuge 11). Hvis nitrat påvirker risikoen for tidlige graviditetstab, vil eksponeringen direkte påvirke sandsynligheden for at indgå i DNBC. At betinge analyserne til fostre, der overlevede frem til mødre blev inkluderet, giver risiko for overlevelseshbias. Et simulationsstudie i DNBCdata viste, at hvis en eksponering påvirker risikoen for graviditetstab og de statistiske analyser foretages på de overlevende fostre, så er der risiko for bias mod nul, hvilket vil sige mod ingen effekt (57). For at undersøge nærmere om vores resultater er påvirket af denne overlevelseshbias, vil det være interessant at inkludere nedsat fertilitet og helt tidlige graviditetstab i fremtidige studier.

Vi brugte nitratmålinger på bopælsniveau som mål for individuel eksponering, da vi ikke havde data for nitrat i kosten eller individuelle prøver af biotilgængeligheden. Derfor kan vi ikke udelukke eksponeringsmåleusikkerhed.

Imidlertid havde danskere i studieperioden det laveste indtag af flaskevand (20,5 L om året i 2012) sammenlignet med andre europæiske lande (58,59) og USA (60). Eksponerings-estimerne blev indsamlet uafhængigt af udfaldet og var koblet til dagsspecifikke bopælsoplysninger for hver deltager, og vandprøverne blev analyseret på certificerede laboratorier. Derfor havde de tilgængelige eksponeringsdata en høj validitet (24).

Det er relevant at overveje, om der kan være forveksling med andre miljøfaktorer i studiet end nitrat. Forurening af grundvandet med pesticider kan være sameksisterende med nitratholdigt grundvand (61,62). Det var ikke muligt at inkludere data om pesticider, men analyserne blev justeret for befolkningstæthed som en proxy for miljøfaktorer forbundet med geografiske forskelle og urbanitet.

Den supplerende analyse af effektmodifikation med nitroserbare lægemidler var begrænset af lav statistisk styrke. Indløste lægemidler blev brugt som mål for lægemiddelinntag og inkluderede ikke håndkøbsmedicin, hvilket kan have påvirket vores resultater mod ingen effekt. Ydermere var der ikke data for compliance eller komorbiditet.

Konklusion

I dette nationale kohortestudie var der ikke en sammenhæng mellem nitrat i drikkevand og graviditetstab i de kategoriske analyser. Vi fandt en tendens mod øget risiko for graviditetstab ved eksponering for nitrat i drikkevandet selv ved lave niveauer under grænseværdien i de kontinuerte analyser. Da nitrat i drikkevand er udbredt, kan resultatet have folkesundhedsmæssige konsekvenser. Fremtidige studier bør inkludere eksponeringsdata af individuel biotilgængelighed og risiko for barnløshed og tidlige graviditetstab.

Etik

Kvinder i DNBC gav skriftligt samtykke til at deltage. Analyserne var baseret på pseudo-anonymiserede data med Aarhus Universitet

som dataansvarlig (nr. 2015-57-002, projekt nr. 1643).

Finansiering

Regionshospitalet Horsens, Region Midtjylland Sundhedsvidenskabelige Forskningsfond, Aarhus Universitet, Aase og Ejnar Danielsens Fond, Merck og Ferring finansierede studiet uden indflydelse på design eller analyser.

Anerkendelser

Den Nationale Fødselskohorte blev etableret med en betydelig bevilling fra Danmarks Grundforskningsfond. Yderligere støtte blev opnået fra Danske Regioner, Apotekerfonden, Egmont Fonden, March of Dimes Birth Defects Foundation, Helsefonden og andre mindre bevillinger. DNBC Biobank er blevet støttet af Novo Nordisk Fonden og Lundbeckfonden. Opfølgning af mødre og børn er støttet af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (SSVF 0646, 271-08-0839/06-066023, O602-01042B, 0602-02738B), Lundbeckfonden (195/04, R100-A9193), Innovationsfonden 0603-00294B (09-067124), Nordea-fonden (02-2013-2014), Aarhus Ideas (AU R9-A959-13-S804), Københavns Universitets Strategic Grant (IFSV 2012), og Danmarks Frie Forskningsfond (DFF – 4183-00594 og DFF - 4183-00152).

Yderligere information:

Ninna Hinchely Ebdrup

e-mail: ninebd@clin.au.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;11:373-517.
2. Segal TR, Giudice LC. *Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes*. Fertil Steril. 2019;112: 613-621.
3. Weselak M, Arbuckle TE, Walker MC, Krewski D. *The influence of the environment and other exogenous agents on spontaneous abortion risk*. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2008;11:221-241.
4. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF et al. *Incidence of early loss of pregnancy*. N Engl J Med 1988;319:189-194.
5. Ward MH, Jones RR, Brender JD et al. *Drinking Water Nitrate and Human Health: An Updated Review*. Int J Environ Res Public Health 2018;15.
6. Schullehner J, Jensen NL, Thygesen M, Hansen B, Sigsgaard T. *Drinking water nitrate estimation at household-level in Danish population-based long-term epidemiologic studies*. Journal of Geochemical Exploration 2017;183:178-186.
7. Eisenbrand G, Spiegelhalter B, Preussmann R. *Nitrate and nitrite in saliva*. Oncology 1980;37:227-231.
8. Hansen B, Thorling L, Kim H, Blicher-Mathiesen G. *Long-term nitrate response in shallow groundwater to agricultural N regulations in Denmark*. J Environ Manage 2019;240:66-74.
9. Schullehner J, Hansen B. *Nitrate exposure from drinking water in Denmark over the last 35 years*. Environmental Research Letters 2014;9.
10. van Grinsven HJ, Ward MH, Benjamin N, de Kok TM. *Does the evidence about health risks associated with nitrate ingestion warrant an increase of the nitrate standard for drinking water?* Environ Health 2006;5:26.
11. Schullehner J, Hansen B, Thygesen M, Pedersen CB, Sigsgaard T. *Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study*. Int J Cancer 2018;143:73-79.

-
12. Brender JD, Weyer PJ, Romitti PA et al. *Prenatal nitrate intake from drinking water and selected birth defects in offspring of participants in the national birth defects prevention study*. *Environ Health Perspect* 2013;121:1083-1089.
 13. Clausen HS, Ebdrup NH, Barsoe IM et al. *Association between Drinking Water Nitrate and Adverse Reproductive Outcomes: A Systematic PRISMA Review*. *Water* 2020;12:2287.
 14. Poulsen R, Cedergreen N, Hayes T, Hansen M. *Nitrate: An Environmental Endocrine Disruptor? A Review of Evidence and Research Needs*. *Environ Sci Technol* 2018;52:3869-3887.
 15. Ward MH, deKok TM, Levallois P et al. *Workgroup report: Drinking-water nitrate and health--recent findings and research needs*. *Environ Health Perspect* 2005;113:1607-1614.
 16. Hord NG, Tang Y, Bryan NS. *Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits*. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1-10.
 17. Bruning-Fann CS, Kaneene JB. *The effects of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds on human health: a review*. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:521-538.
 18. Lijinsky W. *Reaction of drugs with nitrous acid as a source of carcinogenic nitrosamines*. *Cancer Res* 1974;34:255-258.
 19. Brender JD, Kelley KE, Werler MM et al. *Prevalence and patterns of nitrosatable drug use among U.S. women during early pregnancy*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91:258-264.
 20. Ebdrup NH, Schullehner J, Knudsen UB et al. *Drinking water nitrate and risk of pregnancy loss: a nationwide cohort study*. *Environ Health* 2022;21:87.
 21. Pedersen CB. *The Danish Civil Registration System*. *Scand J Public Health* 2011;39:22-25.
 22. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. *The Danish National Birth Cohort-its background, structure and aim*. *Scand J Public Health* 2001;29:300-307.
 23. Danish national Birth Cohort (DNBC). *Interview 1-4*. Available from: <https://www.dnbc.dk/data-available/interviews-1---4>. Accessed October 2020
 24. Schullehner J, Stayner L, Hansen B. *Nitrate, Nitrite, and Ammonium Variability in Drinking Water Distribution Systems*. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14.
 25. Hansen M, Pjetursson B. *Free, online Danish shallow geological data*. *Geological Survey of Denmark and Greenland Bulletin* 2011;23:53-56.
 26. Hansen B, Dalgaard T, Thorling L, Sorensen B, Erlandsen M. *Regional analysis of groundwater nitrate concentrations and trends in Denmark in regard to agricultural influence*. *Biogeosciences* 2012;9:3277-3286.
 27. Schullehner J. *Danish water supply areas and their links to water production facilities: An open-access data set*. *GEUS Bulletin* 2022;49.
 28. Coffinan VR, Jensen AS, Trabjerg BB et al. *Prenatal Exposure to Nitrate from Drinking Water and Markers of Fetal Growth Restriction: A Population-Based Study of Nearly One Million Danish-Born Children*. *Environ Health Perspect* 2021;129:27002.
 29. Stayner LT, Schullehner J, Semark BD et al. *Exposure to nitrate from drinking water and the risk of childhood cancer in Denmark*. *Environ Int* 2021;155:106613.
 30. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB et al. *Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group*. *Hum Reprod* 2015;30:495-498.
 31. Andersen AM, Vastrup P, Wohlfahrt J, Andersen PK, Olsen J, Melbye M. *Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study*. *Lancet* 2002;360:1552-1556.
 32. Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sorensen HT. *The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential*. *Clin Epidemiol* 2015;7:449-490.
-

-
33. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies*. Second Edition ed: Springer International Publishing Switzerland 2015.
 34. Thomsen AML, Liew Z, Riis AH et al. *Nitrosatable drug exposure during pregnancy and risk of stillbirth*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019;28:1204-1210.
 35. Kildemoes HW, Sorensen HT, Hallas J. *The Danish National Prescription Registry*. *Scand J Public Health* 2011;39:38-41.
 36. Greenlee AR, Ellis TM, Berg RL. *Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos*. *Environ Health Perspect* 2004; 112:703-709.
 37. National Toxicology Program. *Toxicology and carcinogenesis studies of sodium nitrite (CAS NO. 7632-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies)*. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 2001;495:7-273.
 38. Anderson LM, Giner-Sorolla A, Haller IM, Budinger JM. *Effects of cimetidine, nitrite, cimetidine plus nitrite, and nitrosocimetidine on tumors in mice following transplacental plus chronic lifetime exposure*. *Cancer Res* 1985;45:3561-3566.
 39. Sund JM, Wright MJ, Simon J. *Weeds containing nitrates cause abortion in cattle*. *Agron J* 1957;49:278-279.
 40. Anderson LM, Giner-Sorolla A, Ebeling D. *Effects of imipramine, nitrite, and dimethyl-nitrosamine on reproduction in mice*. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1978;19: 311-327.
 41. Aly HA, Mansour AM, Abo-Salem OM, Abd-Ellah HF, Abdel-Naim AB. *Potential testicular toxicity of sodium nitrate in adult rats*. *Food Chem Toxicol* 2010;48:572-578.
 42. Pant N, Srivastava SP. *Testicular and spermatotoxic effect of nitrate in mice*. *Hum Exp Toxicol* 2002;21:37-41.
 43. Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. *Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes*. *Arch Environ Health* 1993;48:105-113.
 44. Migeot V, Albouy-Llaty M, Carles C et al. *Drinking-water exposure to a mixture of nitrate and low-dose atrazine metabolites and small-for-gestational age (SGA) babies: a historic cohort study*. *Environ Res* 2013;122: 58-64.
 45. Sherris AR, Baiocchi M, Fendorf S, Luby SP, Yang W, Shaw GM. *Nitrate in Drinking Water during Pregnancy and Spontaneous Preterm Birth: A Retrospective Within-Mother Analysis in California*. *Environ Health Perspect* 2021; 129:57001.
 46. Bukowski J, Somers G, Bryanton J. *Agricultural contamination of groundwater as a possible risk factor for growth restriction or prematurity*. *J Occup Environ Med* 2001;43: 377-383.
 47. Stayner LT, Almberg K, Jones R, Graber J, Pedersen M, Turyk M. *Atrazine and nitrate in drinking water and the risk of preterm delivery and low birth weight in four Midwestern states*. *Environ Res* 2017;152:294-303.
 48. Dorsch MM, Scragg RK, McMichael AJ, Baghurst PA, Dyer KF. *Congenital malformations and maternal drinking water supply in rural South Australia: a case-control study*. *Am J Epidemiol* 1984;119:473-486.
 49. Croen LA, Todoroff K, Shaw GM. *Maternal exposure to nitrate from drinking water and diet and risk for neural tube defects*. *Am J Epidemiol* 2001;153:325-331.
 50. Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. *Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion*. *Arch Environ Health* 1989;44:283-290.
 51. Brender JD, Werler MM, Shinde MU et al. *Nitrosatable drug exposure during the first trimester of pregnancy and selected congenital malformations*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:701-713.
 52. Vuong AM, Shinde MU, Brender JD et al. *Nitrosatable Drug Exposure during Pregnancy and Preterm and Small-for-Gestational-Age Births*. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:60-71.
-

-
53. Benedum CM, Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM. *Impact of Periconceptional Use of Nitrosatable Drugs on the Risk of Neural Tube Defects*. Am J Epidemiol 2015;182:675-684.
 54. Vuong AM, Shinde MU, Brender JD et al. *Prenatal Exposure to Nitrosatable Drugs, Dietary Intake of Nitrites, and Preterm Birth*. Am J Epidemiol 2016;183:634-642.
 55. Brender JD, Olive JM, Felkner M, Suarez L, Marckwardt W, Hendricks KA. *Dietary nitrites and nitrates, nitrosatable drugs, and neural tube defects*. Epidemiology 2004;15:330-336.
 56. Lidegaard O, Mikkelsen AP, Egerup P, Kolte AM, Rasmussen SC, Nielsen HS. *Pregnancy loss: A 40-year nationwide assessment*. Acta Obstet Gynecol Scand 2020;99:1492-1496.
 57. Liew Z, Olsen J, Cui X, Ritz B, Arah OA. *Bias from conditioning on live birth in pregnancy cohorts: an illustration based on neuro-development in children after prenatal exposure to organic pollutants*. Int J Epidemiol 2015;44:345-354.
 58. Rygaard M, Arvin E, Binning PJ. *The valuation of water quality: effects of mixing different drinking water qualities*. Water Res 2009;43:1207-1218.
 59. Union of European Soft Drinks Associations U. *Industry volume data: Denmark. Vol 2021*. Available from: <https://www.unesda.eu/consumption/>
Accessed June 14 2021.
 60. Rosinger AY, Herrick KA, Wutich AY, Yoder JS, Ogden CL. *Disparities in plain, tap and bottled water consumption among US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2014*. Public Health Nutr 2018;21:1455-1464.
 61. Ward MH, deKok TM, Levallois P et al. *Workgroup report: Drinking-water nitrate and health--recent findings and research needs*. Environ Health Perspect 2005;113:1607-1614.
 62. Hansen B, Sonnenborg TO, Moller I et al. *Nitrate vulnerability assessment of aquifers*. Environmental Earth Sciences 2016;75:999.

Nitroserbare lægemidler, nitrat i drikkevand og risiko for dødfødsel

Af Anne Marie Ladehoff Thomsen^{1,2}, Cecilia Høst Ramlau-Hansen², Jörg Schullehner^{2,3,4}, Ninna Hinchely Ebdrup², Zeyan Liew^{5,6}, Vanessa Coffman⁷, Leslie Stayner⁷, Birgitte Hansen³ og Jørn Olsen⁸

Nitroserbare lægemidler i grupperne af antibiotika, astmamedicin og kvalmestillende anvendes ofte i løbet af graviditeten. Nitrat fra drikkevand kan omdannes til nitrit i kroppen og danne sundhedsskadelige N-nitroso-forbindelser i det sure miljø i mavesækken, hvilket i højere grad sker, hvis koncentrationen af et nitroserbart stof er højt. I vores studie havde vi adgang til unikke drikkevandsdata, og vi fandt ikke, at nitrat i moderens drikkevand var forbundet med risiko for dødfødsel. Derimod kunne det tyde på, at nitrat i moderens drikkevand kan modificere den potentielle effekt af nitroserbare lægemidler på risikoen for dødfødsel. Indtag af receptpligtige nitroserbare lægemidler er almindeligt under graviditeten, og nitratforurening af drikkevand er et aktuelt og globalt problem. Derfor kan

det være vigtigt at overveje niveauet af nitrat i moderens drikkevand, når man undersøger effekten af nitroserbare lægemidlers effekt på risikoen for perinatale udfald.

Introduktion

I graviditeten indløser cirka 15-24 % af danske kvinder en recept på et nitroserbart lægemiddel. Nitroserbare lægemidler udgøres af en række almindelige lægemidler i gruppen af antibiotika, astmamedicin og kvalmestillende, der indeholder sekundære og tertiære aminer samt amider (1,2). Nitrat i drikkevand kan omdannes til nitrit i kroppen og danne N-nitroso-forbindelser i det sure miljø i mavesækken, hvilket i højere grad sker, hvis koncentrationen af et nitroserbart stof er højt (3-4). Den mest sandsynlige kilde til prænatal eksponering for N-nitroso-forbindelser er dannelsen af disse i moderens mave og efterfølgende overførsel til fosteret via moderkagen (5). Selve mekanismen bag den skadelige effekt af N-nitroso-forbindelser kan være forårsaget af alkylering af DNA med potentielle teratogene effekter (6).

Prænatal indtag af nitroserbare lægemidler er forbundet med medfødte misdannelser og for tidlig fødsel, hvorimod der kun er få studier, der har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af et nitroserbart lægemiddel i graviditeten og risiko for dødfødsel (2,7-10). Dødfødsel er et sjældent og uønsket graviditetsudfald, hvor der i Danmark og andre højdindkomstlande er en estimeret rate på 2-5 per 1000 fødsler (11). Mekanismen ved dødfødsel er ikke fuldstændigt klarlagt, men nedsat moderkagefunktion kan være en væsentlig

¹ DEFACTUM, Folkesundhed og Sundhedstjenesteforskning, Koncern Kvalitet, Region Midtjylland, Aarhus N, Danmark

² Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet, Aarhus C, Danmark

³ De Nationale Geologiske Undersøgelser for Danmark og Grønland, Aarhus C, Danmark

⁴ Center for Registerforskning, Aarhus Universitet, Aarhus C, Danmark

⁵ Department of Environmental Health Sciences, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA

⁶ Yale Center for Perinatal, Pediatric, and Environmental Epidemiology, Yale School of Public Health, New Haven, USA

⁷ Division of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, University of Illinois at Chicago, IL, USA

⁸ Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aarhus N, Danmark

underliggende risikofaktor. Andre risikofaktorer er rygning under graviditet, højt body mass index (BMI), infektioner og sygdomme som diabetes og hypertension, førstegangs-fødende og sent forældreskab (12-13).

I vores tidligere studie viste vi, at indløsning af en recept med nitroserbare lægemidler som penicillin mod infektion og terbutalin mod astma i løbet af de første 22 uger af graviditeten potentielt kan øge risikoen for dødfødsel. I dette studie manglede vi imidlertid data om eksponering for nitrat i moderens drikkevand, og som vi kan mistænkte for at modificere den potentielle sammenhæng mellem nitroserbare lægemidler og risiko for dødfødsel (2).

Dansk drikkevand er udelukkende baseret på grundvand, hvor landbrugets forurening med nitrat fra gødning siver ned i grundvandet afhængig af lokale geologiske og geokemiske forhold i undergrunden (14). I dag har næsten alt vand fra almene vandværker en nitratkoncentration <50 mg/L. Cirka 2,5 % af befolkningen udsættes for nitratniveauer i deres drikkevand fra almene vandværker på over 25 mg/L nitrat (15). For at beskytte mod det farlige blå-barn-syndrom er EUs grænseværdi for nitrat i drikkevand sat til 50 mg/L, hvilket er defineret af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) (16). Lavdosis eksponering af nitrat i drikkevandet under grænseværdien har imidlertid været mistænkt for at være forbundet med intrauterin væksthæmning, dødfødsel, for tidlig fødsel og børnekræft (17-19).

Formål

Formålet med vores studie var at undersøge, om eksponering med nitrat i moderens drikkevand var forbundet med risiko for dødfødsel, og om denne eksponering modificerede sammenhængen mellem indløsning af en recept med et nitroserbart lægemiddel de første 22 uger af graviditeten og risiko for dødfødsel.

Metode

I de følgende afsnit præsenteres vores metode og resultater kortfattet. For en detaljeret

gennemgang henvises til den originalt publicerede artikel fra 2021 (20).

Studiedesign

Vores kohortestudie bygger på individbaserede data fra cpr-registeret (21), fødselsregisteret (22) og lægemiddeldatabasen (23). De 707.467 kvinder, der indgik i studiet, var registeret i fødselsregisteret med en graviditet med ét barn mellem 1997 og 2017 uanset eventuelle tidligere graviditeter før denne tidsperiode. Vi endte med at inkludere 652.810 kvinder efter, at vi ekskluderede 54.657 kvinder på grund af kodefejl i forhold til svangerskabslængde, data om nitrat i drikkevand fra private brønde eller manglende data om nitrat i drikkevand.

Nitroserbare lægemidler

Ud fra tidligere publiceret litteratur udarbejdede vi lister over lægemidler registeret som nitroserbare og inkluderede indløste recepter indeholdende disse i perioden mellem 1997 og 2017 (1,4,24). Alle lægemidler blev kategoriseret på basis af tilstedeværelsen af sekundære og tertiære aminer samt amider. Vi identificerede ATC-koder for de kategoriserede lægemidler og sammenkørte disse med ATC-koder registeret i lægemiddeldatabasen. Dette register indeholder udover ATC-koder også oplysninger om dato for receptindløsning. Alle analyser var baseret på den første indløste recept af et nitroserbart lægemiddel i tidsperioden fra den beregnede første dag i sidste menstruationscyklus til og med 22. graviditetsuge. Gravide uden indløste recepter på nitroserbare lægemidler i denne periode blev defineret som ikke eksponerede kontroller.

Nitrat i drikkevand

Den nationale boringsdatabase Jupiter indeholder data for drikkevand, som vi anvendte til vores undersøgelse (25). Estimerne for nitrat i moderens drikkevand beror på bopælsoplysninger registreret i cpr-registeret og bygger på principper udviklet af Schullehner et al. (26). Individuel eksponering for nitrat i drikkevand blev beregnet ud fra en tidsvægtet

Tabel 1 Hazard ratio for dødfødsel for en nitratkoncentration i moderens drikkevand i de første 22 uger af graviditeten

Gennemsnitlig husstands nitrat (mg/L)	Ingen dødfødsel (antal)	Dødfødsel (antal)	Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	
			Ujusteret	Justeret ^a
≤1	151.433	616	1	1
>1-≤2	198.781	713	0.88 (0.79-0.98)	0.97 (0.80-1.18)
>2-≤5	214.620	749	0.86 (0.78-0.96)	0.88 (0.72-1.07)
>5-≤25	63.221	240	0.93 (0.80-1.08)	0.95 (0.73-1.24)
>25	22.344	93	1.01 (0.81-1.26)	1.26 (0.89-1.79)

^a Moderens antal tidligere fødsler, urbanitet, alder, rygning, BMI, højeste niveau af uddannelse og erhverv

gennemsnitlig koncentration i graviditeten i tidsperioden fra den beregnede første dag i sidste menstruationscyklus til og med 22. graviditetsuge (27).

Dødfødsel

Før 1. januar 2004 blev dødfødsel i Danmark registreret som fødsel af et ikke-levende foster efter 28 graviditetsuger (28). I 2004 blev denne klassifikation ændret til efter 22 graviditetsuger som i mange andre lande. For at ensrette klassifikationen gennem undersøgelsesperioden mellem 1997 til 2017 blev 22. graviditetsuge fastsat som grænsen for dødfødsel. Graviditetsperioden i dage var baseret på barnets fødselsdato og svangerskabslængde ved fødslen.

Statistiske analyser

Vi analyserede, om der var en sammenhæng mellem eksponering for nitrat i moderens drikkevand og dødfødsel, og om denne eksponering modificerede sammenhængen mellem nitroserbare lægemidler (alle typer nitroserbare lægemidler og i separate undergrupper af sekundære og tertiære aminer samt amider) og risikoen for dødfødsel ved brug af Cox Regressions model med gestationsalder som den underliggende tidsvariabel. I analyserne indgik tidsvægtede gennemsnitlige nitratkoncentrationer i *a priori* definerede kategoriske variabler (under detektionsgrænsen på 1 mg/L, >1-≤2mg/L, >2-≤5mg/L, >5-≤25mg/L and >25mg/L). Der blev i analyserne taget højde for moderens antal tidligere fødsler,

urbanitet, alder, rygning, BMI, højeste niveau af uddannelse og erhverv.

Resultater

Der var 100.244 (15,3 %) kvinder, der indløste mindst én recept på et nitroserbart lægemiddel i de første 22 uger af graviditeten. Disse var oftere yngre, havde højere BMI, havde flere tidligere graviditeter, var rygere, havde lavere uddannelse, var oftere arbejdsløse og boede i provinsen og länddistrikter end de gravide, der ikke havde indløst en recept. Vi fandt ikke tegn på, at der var en sammenhæng mellem eksponering for nitrat i moderens drikkevand og øget risiko for dødfødsel (tabel 1). Når vi undersøgte sammenhængen mellem nitroserbare lægemidler og risikoen for dødfødsel, så vi på de forskellige niveauer af nitrat i moderens drikkevand. Gravide, der indløste mindst én recept med et nitroserbart lægemiddel med en gennemsnitlig nitratkoncentration i drikkevandet på >1-≤2mg/L, havde højere risiko for dødfødsel sammenlignet med gravide uden en indløst recept med en gennemsnitlig nitratkoncentration på ≤1mg/L (justeret hazard ratio på 1.55, 95 % konfidensinterval 1.15–2.09). Lavere risiko for dødfødsel blev fundet ved øvrige højere gennemsnitlige kategorier af nitratkoncentrationer (tabel 2). Når vi undersøgte de separate undergrupper af nitroserbare lægemidler (sekundære og tertiære aminer samt amider) og risikoen for dødfødsel i de samme kategorier af nitratkoncentrationer, fandt vi lignende resultater (disse er ikke gengivet her, og vi henviser derfor til den originalt publicerede artikel (20).

Tabel 2. Hazard ratio for dødfødsel for indløsning af nitroserbare lægemidler i de første 22 uger af graviditeten i kategorier af nitratkoncentrationer i moderens drikkevand

Gennemsnitlig husstands nitrat (mg/L)	Nitroserbare lægemidler indløst i de første 22 uger af graviditeten	Ingen dødfødsel (antal)	Dødfødsel (antal)	Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	
				Ujusteret	Justeret ^a
≤1	No	127.695	518	1	1
	Yes	23.738	98	1.03 (0.83-1.28)	0.89 (0.61-1.30)
>1-≤2	No	170.289	581	1	1
	Yes	28.492	132	1.38 (1.14-1.67)	1.55 (1.15-2.09)
>2-≤5	No	181.243	625	1	1
	Yes	33.377	124	1.10 (0.91-1.34)	1.20 (0.87-1.66)
>5-≤25	No	52.442	192	1	1
	Yes	10.779	48	1.24 (0.91-1.70)	1.32 (0.73-2.37)
>25	No	18.904	77	1	1
	Yes	3.440	16	1.17 (0.68-2.01)	1.32 (0.60-2.90)

^a Moderens antal tidligere fødsler, urbanitet, alder, rygning, BMI, højeste niveau af uddannelse og erhverv

Diskussion og konklusion

I dette store registerstudie med over 650.000 gravide med adgang til unikke drikkevandsdata fandt vi, at nitrat i de koncentrationer vores undersøgte kvinder var udsat for ikke var forbundet med en øget risiko for dødfødsel. Derimod fandt vi, at nitrat i moderens drikkevand på >1-≤2mg/L kunne modificere den potentielle sammenhængen mellem indløsning af en recept med mindst ét nitroserbart lægemiddel i løbet af de første 22 uger af graviditeten og risikoen for dødfødsel. Lavere risiko for dødfødsel blev fundet ved de øvrige højere gennemsnitlige kategorier af nitratkoncentrationer. Dette kan skyldes overlevelsesbias, hvor graviditetstab eller manglende evne til at blive gravid blandt kvinder i den højeste eksponeringskategori kan sløre vores resultater (29). Vi betingede vores analyser på overlevelse indtil 22 uger, og de mest modtagelige fostre for eksponering af et nitroserbart lægemiddel sammen med højere niveauer af nitrat har muligvis ikke overlevet til denne gestationsalder.

Information om eksponering af receptpligtigt nitroserbart medicin var udelukkende baseret på registrering af indløste recepter frem for indtagelse af lægemidler. Imidlertid skulle kvinderne selv betale for en del af deres

indløste recepter, hvorfor vores estimater højst sandsynligt afspejlede deres faktiske indtag af lægemidlerne. Derudover har vi heller ikke håndkøbsmedicin med i vores eksponering for forbrug af nitroserbare lægemidler, og vi havde heller ingen oplysninger om compliance og komorbiditet. Det var heller ikke muligt at kvantificere mængden af vand, som en kvinde indtog i graviditeten. Fejlklassificering af eksponeringen på grund af forbrug af flaskevand kan også være til stede. Vi anser ikke dette for at være en stor kilde til bias, fordi det årlige flaskevandsforbrug i Danmark er blandt de laveste i Europa og USA (svarende til 26 L pr. person) (30). I vores analyser havde vi heller ikke noget mål med for nitrat i kosten.

Indtag af receptpligtige nitroserbare lægemidler er almindeligt under graviditeten, og nitratforurening af drikkevandet er et aktuelt og globalt problem. Derfor kan det være vigtigt at overveje niveauet af nitrat i drikkevand, når man undersøger effekten af nitroserbare lægemidlers effekt på risikoen for perinatale udfald. En stor multicenterundersøgelse, der undersøger risikoen for fosterdød, bør udføres, før klare anbefalinger til ordinerende læger og politikere på området kan gives.

Etik

I Danmark stiller loven for behandling af personoplysninger ikke krav om godkendelse fra den Videnskabetiske komité eller indhentning af samtykke til anonymiserede registerstudier på eksisterende data. Studiet blev registreret hos Aarhus Universitets interne fortegnelse (2020-051-000001-1897).

Finansiering

Studiet blev støttet af Augustinus Fonden [16-3538] og Big Data Center for Environment and Health (BERTHA), der blev etableret ved en fondsbevilling fra Novo Nordisk Fondens Challenge Program (NNF17OC0027864). Fondene havde ingen indflydelse på design og udførelse af studiet.

Yderligere information:

Anne Marie Ladehoff Thomsen

e-mail: anlade@rm.dk

Referencer

1. Brender JD, Kelley KE, Werler MM, Langlois PH, Suarez L, Canfield MA. *National Birth Defects Prevention Study. Prevalence and patterns of nitrosatable drug use among U.S. women during early pregnancy.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011;91:258-64.
2. Thomsen AML, Liew Z, Riis AH, Stayner LT, Ramlau-Hansen CH, Sigsgaard T et al. *Nitrosatable drug exposure during pregnancy and risk of stillbirth.* Pharmacoevidemiol Drug Saf 2019;28:1204-10.
3. Lijinsky W. *Reaction of drugs with nitrous acid as a source of carcinogenic nitrosamines.* Cancer Res 1974;34:255-8.
4. Brambilla G, Martelli A. *Genotoxic and carcinogenic risk to humans of drug-nitrite interaction products.* Mutat Res 2007;635:17-52.
5. Fan AM, Steinberg VE. *Health implications of nitrate and nitrite in drinking water: an update on methemoglobinemia occurrence and reproductive and developmental toxicity.* Regul Toxicol Pharmacol 1996;23:35-43.
6. Bochert G, Platzek T, Blankenburg G, Wiessler M, Neubert D. *Embryo-toxicity induced by alkylating agents: left-sided preponderance of paw malformations induced by acetoxymethyl-methylnitrosamine in mice.* Arch Toxicol 1985; 56:139-50.
7. Brender JD, Werler MM, Shinde MU, Vuong AM, Kelley KE, Huber JC Jr, et al. *Nitrosatable drug exposure during the first trimester of pregnancy and selected congenital malformations.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012;94:701-13.
8. Vuong AM, Shinde MU, Brender JD, Shipp EM, Huber JC Jr, Zheng Q et al. *National Birth Defects Prevention Study. Nitrosatable drug exposure during pregnancy and preterm and small-for-gestational-age births.* Paediatr Perinat Epidemiol 2015;29:60-71.
9. Olshan AF, Faustman EM. *Nitrosatable drug exposure during pregnancy and adverse pregnancy outcome.* Int J Epidemiol 1989;18: 891-9.
10. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D et al. *Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030.* Lancet 2016;387:587-603.
11. Cousens S, Blencowe H, Stanton C, Chou D, Ahmed S, Steinhardt L et al. *National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis.* Lancet 2011;377:1319-30.
12. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K et al. *Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis.* Lancet 2011;377:1331-40.
13. Smith GC, Fretts RC. *Stillbirth.* Lancet 2007;370:1715-25.
14. Hansen B, Thorling L, Dalgaard T, Erlandsen M. *Trend reversal of nitrate in Danish groundwater-a reflection of agricultural practices and nitrogen surpluses since 1950.* Environ Sci Technol 2011;45:228-34.

-
15. Schullehner J, Hansen B. *Nitrate exposure from drinking water in Denmark over the last 35 years*. Environ Res Lett 2014. <https://doi.org/10.1088/1748-9326/9/9/095001>
 16. WHO. *Nitrate and nitrite in drinking-water: background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality*. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: *
 17. Ward MH, deKok TM, Levallois P, Brender J, Gulis G, Nolan BT et al. *Workgroup report: drinking-water nitrate and health-recent findings and research needs*. Environ Health Perspect 2005;113:1607-14.
 18. Coffman VR, Jensen AS, Trabjerg BB, Pedersen CB, Hansen B, Sigsgaard T et al. *Prenatal exposure to nitrate from drinking water and markers of fetal growth restriction: a population-based study of nearly one million Danish-born children*. Environ Health Perspect 2021;129:27002.
 19. Stayner LT, Almberg K, Jones R, Graber J, Pedersen M, Turyk M. *Atrazine and nitrate in drinking water and the risk of preterm delivery and low birth weight in four Midwestern states*. Environ Res 2017;152:294-303.
 20. Thomsen AML, Ramlau-Hansen CH, Schullehner J, Ebdrup NH, Liew Z, Coffman V, Stayner L, Hansen B, Olsen J. *Prenatal nitrosatable prescription drug intake, drinking water nitrate, and the risk of stillbirth: a register- and population-based cohort of Danish pregnancies, 1997-2017*. Environ Health 2021 Nov 16;20(1):118. doi: 10.1186/s12940-021-00805-z. PMID: 34781958; PMCID: PMC8594235.
 21. Pedersen CB, Gøtzsche H, Møller JO, Mortensen PB. *The Danish civil registration system. A cohort of eight million persons*. Dan Med Bull 2006;53:441-9.
 22. Knudsen LB, Olsen J. *The Danish medical birth registry*. Dan Med Bull 1998;45:320-3.
 23. Kildemoes HW, Sørensen HT, Hallas J. *The Danish National Prescription Registry*. Scand J Public Health 2011;39(Suppl 7):38-41.
 24. McKean-Cowdin R, Pogoda JM, Lijinsky W, Holly EA, Mueller BA, Preston-Martin S. *Maternal prenatal exposure to nitrosatable drugs and childhood brain tumours*. Int J Epidemiol 2003;32:211-7.
 25. Hansen M, Pjetursson B. *Free, online Danish shallow geological data*. Geo Survey Denmark Greenland (GEUS) Bull 2011;23:53-6.
 26. Schullehner J, Stayner L, Hansen B. *Nitrate, nitrite, and ammonium variability in drinking water distribution systems*. Int J Environ Res Public Health 2017;9(14):276.
 27. Schullehner J, Jensen NL, Thygesen M, Hansen B, Sigsgaard T. *Drinking water nitrate estimation at household-level in Danish population-based long-term epidemiologic studies*. J Geochem Explor 2017;183:178-86.
 28. Sundhedsstyrelsen. *Anbefalinger for Svangreomsorgen 2022*. Available from:**
 29. Liew L, Olsen J, Cui X, Ritz B, Arah OA. *Bias from conditioning on live birth in pregnancy cohorts: an illustration based on neurodevelopment in children after prenatal exposure to organic pollutants*. Int J Epidemiol 2015;44:345-54.
 30. Rygaard M, Arvin E, Binning PJ. *The valuation of water quality: effects of mixing different drinking water qualities*. Water Res 2009;43:1207-18.

*

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/nitrate-nitrite-background-jan17.pdf?sfvrsn=1c1e1502_4

**

https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Anbefalinger-svangreomsorgen/Svangreomsorg-2022-ny.ashx?sc_lang=da&hash=F89081C3D9BCBF3367F0098F1961FF89

Stress hos moderen og påvirkning af mandlig reproduktionsevne

Af Marie Buhl Mørch-Jessen, Kajsa Ugelvig Petersen, Johan Høy Jensen og Sandra Søgaard Tøttenborg, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.

Stress er en naturlig del af livet. Men langvarig stress kan forårsage betydelige psykologiske og fysiologiske ændringer. Dette sker blandt andet gennem en overaktivering af det hormonelle stressrespons via hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen. Graviditet medfører ofte omfattende ændringer i en kvindes liv, som kan være stressende for mange. Stress under graviditeten kan påvirke fosteret med mulig betydning for barnets sundhed senere i livet. Vi undersøgte stresspåvirkninger hos gravide kvinder og fandt ingen tydelige sammenhænge med reproduktionsevne hos deres voksne sønner.

Kan stress hos moderen påvirke fosteret?

Et stigende antal videnskabelige studier indikerer, at høje niveauer af stress under graviditeten kan skade den føtale udvikling med konsekvenser for barnets sundhed på længere sigt. Udsættelse for stress har således været koblet til en række forskellige udfald som medfødte misdannelser, infektionshyppighed, overvægt og diabetes.

Fokus på mandlig reproduktionsevne

Den basale udvikling af de mandlige kønsorganer sker tidligt i fosterlivet (graviditetsuge 7-15), og forstyrrelser her kan aflæses i den reproduktive funktion i voksenalderen. Dyrestudier har vist en mulig association mellem maternel stress og nedsat sædkvalitet samt lavere koncentrationer af kønshormoner i blodet hos afkom (1,2). Der er i skrivende stund kun lavet enkelte studier af sammenhænge hos mennesker, og her har man bl.a. fundet en relation mellem stressende livsbegivenheder tidligt i graviditeten og nedsat

mandlig reproduktiv funktion hos voksne sønner (3,4,5). Formålet med dette studie var at undersøge sammenhænge mellem to mål for selvrapporeret stress under graviditeten på den ene side og sædkvalitet, kønshormonniveauer og testikelvolumen i den tidlige voksenalder på den anden side (6).

Metoder

Fra DNBC-kohorten (den Nationale Fødselskohorte) indhentede vi data fra gravide kvinder i årene 1996-2001. Fra 2017 til 2019 inviterede vi en del af deres nu voksne sønner til at indgå i FEPOS-kohorten (the Fetal Programming of Semen Quality cohort). De unge mænd var mindst 18 år og 9 måneder og blev ekskluderet fra studiedeltagelse, hvis de havde en sygehistorie med cancer, sterilisation eller orkiektomi (fjernelse af testikel)

- The Danish National Birth Cohort (DNBC) 101.042 graviditeter i Danmark fra 1996-2002 med en estimeret deltagelsesprocent på omkring 60 % af de inviterede gravide kvinder.
- Fetal Programming Semen Quality cohort (FEPOS) 1.058 sønner af kvinder fra DNBC-kohorten med en deltagelsesprocent på 19 % (minimumsalder 18 år og 9 måneder).

I alt blev 1.052 unge mænd inkluderet i studiet. Mændene udfyldte et online spørgeskema, deltog i en klinisk undersøgelse med måling af testikelstørrelse samt afgav sæd- og blodprøver til analyse af sædkvalitet og kønshormonniveauer.

Tabel 1. Oversigt over modificerede spørgsmål vedrørende belastninger og stress i graviditeten.

Belastende faktorer	Oprindelse	
Har du været belastet af...	LEQ	
økonomi?	LEQ	
boligsituation?	LEQ	
arbejdssituation?	LEQ	
forhold til din partner?	LEQ	
forhold til familie og venner?	LEQ	
graviditeten?	LEQ	
sygdom hos dig selv?	LEQ	
sygdom hos partner, familie eller nære venner?	LEQ	
andet?	LEQ	
Oplevet stress	Oprindelse	Delskala
Har du...		
følt dig bange eller ængstelig uden grund?	SCL-92	Angst
følt dig nervøs eller fyldt af en indre uro?	SCL-92	Angst
følt dig anspændt eller opkørt?	SCL-92	Angst
følt at fremtiden så håbløs ud?	SCL-92	Depression
følt dig nedtrykt og trist?	SCL-92	Depression
følt at alt var en anstrengelse?	SCL-92	Depression
følt dig under konstant pres?	GHQ-60	Stress
været mere irriteret eller opfarende end du plejer at være?	GHQ-60	Stress
følt at der blev stillet for store krav til dig?	GHQ-60	Stress

Svarkategorier: 1) Nej, 2) Lidt og 3) Meget

LEQ, Life Event Questionnaire; SCL-92, Symptom Checklist 92; GHQ-60, General Health Questionnaire 60

De gravide kvinders stressniveau blev vurderet ud fra et telefoninterview om belastende faktorer (life stress) samt om oplevet stress (emotional stress). Spørgsmålene her vurderede de samlede stresspåvirkninger fra uge 0 til 30 i graviditeten (tabel 1).

Resultater

Belastende faktorer og oplevet stress var hyppigt blandt de gravide kvinder (76 % og 83 %). Belastende faktorer var især relateret til selve graviditeten (48 %) samt de gravide kvinders arbejdsliv (33 %). Oplevet stress omhandlede oftest irriteret (58 %), tristhed (38 %) eller anspændthed (36 %).

I regressionsanalyser fandt vi ingen negative associationer mellem højere stressniveauer i graviditeten og sædkoncentration, sæd-

volumen, sædcellemorfologi eller -motilitet hos de voksne sønner (tabel 2). Højere oplevet stress var associeret med et højere totalt antal sædceller og højere serumkoncentrationer af estradiol og beregnet frit testosteron. Disse fund tolkede vi som værende tilfældige fund.

For de øvrige målte kønshormoner (testosteron, FSH (follikel stimulerende hormon), LH (luteiniserende hormon) og SHBG (seksualhormonbindende globulin) og testikkelvolumen fandt vi ingen forskelle i relation til udsættelse for forskellige stressniveauer.

Diskussion og konklusion

Vi fandt ingen tydelige negative sammenhænge mellem udsættelse for stress under graviditeten og mandlig reproduktionsevne i voksenalderen. Disse fund er umiddelbart

Tabel 2. Sammenhænge mellem maternel stress score under graviditeten og mandlig reproduktiv funktion i FEPOSKohorten. Negative binomial regressionsanalyse med angivelse af associationsmål som procentvis forskel i udfald.

Udfald	N	Score for belastende faktorer		
		Ref	Medium (1-2) % diff (95 % CI)	Høj (≥3) % diff (95 % CI)
Sædkoncentration, 10 ⁶ /mL	1016	-	-8 (-20, 5)	-8 (-20, 7)
Sædvolumen, mL	835		0 (-8, 8)	0 (-8, 8)
Totalt antal sædceller, 10 ⁶	835		-3 (-16, 12)	6 (-9, 23)
Non-progressive/immotile sædceller, %	994		0 (-6, 6)	-2 (-9, 5)
Morfologi, % normal	994		-4 (-14, 7)	0 (-11, 12)
Gennemsnitligt testikelvolumen, mL	1023		4 (-1, 10)	3 (-2, 10)
Testosteron, nmol/L	1015		-1 (-5, 4)	1 (-3, 6)
Estradiol, pmol/L	1015		7 (-3, 16)	9 (-1, 19)
FSH, IU/L	1014		9 (-3, 21)	3 (-6, 13)
LH, IU/L	1014		3 (-4, 10)	-1 (-7, 5)
SHBG, nmol/L	1014		0 (-6, 5)	-1 (-7, 4)

Udfald	N	Score for oplevet stress		
		Ref	Medium (2-3) % diff (95 % CI)	Høj (≥4) % diff (95 % CI)
Sædkoncentration, 10 ⁶ /mL	1016	-	-1 (-13, 12)	2 (-10, 16)
Sædvolumen, mL	835		0 (-7, 8)	0 (-7, 8)
Totalt antal sædceller, 10 ⁶	835		7 (-6, 23)	16 (1, 33)
Non-progressive/immotile sædceller, %	994		-3 (-9, 3)	-1 (-7, 5)
Morfologi, % normal	994		6 (-4, 18)	5 (-6, 16)
Gennemsnitligt testikelvolumen, mL	1023		3 (-3, 8)	3 (-2, 8)
Testosteron, nmol/L	1015		2 (-2, 7)	4 (-1, 8)
Estradiol, pmol/L	1015		6 (-3, 15)	11 (2, 21)
FSH, IU/L	1014		-5 (-15, 7)	-8 (-16, 2)
LH, IU/L	1014		-2 (-9, 5)	-3 (-9, 3)
SHBG, nmol/L	1014		0 (-6, 5)	1 (-5, 7)

Ref, Reference; Diff, difference; CI, Confidence interval; FSH, Follikel stimulerende hormon; LH, Luteiniserende hormon; SHBG, Seksualhormonbindende globulin.

Alle sædanalyser og testikelvolumen blev justeret for paritet, maternel alder og rygning, husstandens erhvervsstatus, samt de unge mænds abstinensid, urogenitale lidelser. Vi justerede desuden for spild ved sædprøvetagning, spild resulterede dog i eksklusion i analyser af sædvolumen og totalt antal sædceller (n = 180). Mænd med azospermi blev ekskluderet fra analyser af motilitet and morfologi (n = 17). Mænd uden tilgængelige morfologidata blev ligeledes ekskluderet fra morfologianalyser (n = 6).

Alle hormonanalyser blev justeret for tidspunkt for blodprøvetagning, de unge mænds body mass index og urogenitale lidelser, husstandens erhvervsstatus, maternel alder og rygning under graviditeten samt paritet.

Modificeret efter (7).

betryggende for de mange kvinder, som oplever almindelige symptomer på stress i graviditeten. Der er dog stadig meget vi ikke ved om skadevirkningerne af føtal udsættelse for stress i relation til kommende generationers sundhed.

Vores studie har flere begrænsninger, som bør inddrages i fortolkningen af resultaterne. Kvinderne rapporterede således stressniveauer for hele graviditeten på ét tidspunkt i 3. trimester og ikke løbende igennem graviditeten. Det er et tidsmæssigt relativt kort tilbageblik, som dog er forbundet med en risiko for recall bias og som kan gøre det sværere at opfange fluktuationer i stressniveau gennem graviditeten.

Kvinder med lavere socio-økonomisk status kan være udsat for flere stressende belastninger (7) og er som gruppe underrepræsenterede blandt mødrene fra den anvendte Nationale Fødselskohorte. Vores fund afspejler primært milde stresspåvirkninger.

Stress kan forårsage en generel ændring i folks sundhedsadfærd, som kan forårsage sekundære helbredseffekter og påvirke et foster. Ændringer i sundhedsadfærd kan afhænge af individuelle coping-strategier, som kan være relevante at inddrage i fremtidige studier. Det er desuden endnu usikkert, om selvrapporteret stress korrelerer med ændringer i biomarkører for kronisk stress. I fremtidige studier kan det være relevant at forsøge at kombinere subjektive og objektive mål for stress for at opnå mere robuste eksponeringsmål.

Finansiering

Arbejdet med FEPOS-kohorten er finansieret gennem ReproUnion konsortiet med støtte fra EU-programmet Interreg Öresund-Kattegat-Skagerrak, Region Hovedstaden, Region Skåne og Ferring Pharmaceuticals. FEPOS-kohorten er desuden finansieret af Lundbeckfonden, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, Helsefonden, Læge Sofus Carl Emil Friis og Hustru Olga Doris Friis Legat, Axel Muusfeldts Fond og A.P. Møller Fonden.

Yderligere info:

Marie Buhl Mørch-Jessen

marie.buhl.moerch-jessen@regionh.dk

Referencer

1. Chen Cardenas SM, Mayer N, Romanini MC, Rolando AN, Liaudat AC, Brun N et al. *Reproductive response in offspring male rats exposed to prenatal stress and to early post-natal stimulation*. Int J Morphol 2013;31:754-64.
2. Garcia-Vargas D, Juarez-Rojas L, Rojas Maya S, Retana-Marquez S. *Prenatal stress decreases sperm quality, mature follicles and fertility in rats*. Syst Biol Reprod Med 2019;65: 223-35.
3. Plana-Ripoll O, Li J, Kesmodel US, Parner E, Olsen J, Basso O. *Reproductive function in the sons of women who experienced stress due to bereavement before and during pregnancy: a nationwide population-based cohort study*. Fertil Steril 2017;107:189-97.e8.
4. Bräuner EV, Hansen AM, Doherty DA, Dickinson JE, Handelsman DJ, Hickey M et al. *The association between in-utero exposure to stressful life events during pregnancy and male reproductive function in a cohort of 20-year-old offspring: the Raine Study*. Hum Reprod 2019;34:1345-55.
5. Plana-Ripoll O, Olsen J, Andersen PK, Gomez G, Cnattingius S, Li J. *Prenatal exposure to maternal bereavement and childbirths in the offspring: a population-based cohort study*. PLoS One 2014;9:e103353.
6. Ugelvig Petersen K, Hærvig KK, Bonde JP, Hougaard KS, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Høy Jensen J, Deen L, Tøttenborg SS. *Fetal exposure to maternal stress and male reproductive function in a cohort of young adults*. Fertil Steril 2022 Jun;117(6):1255-1265.
7. Kingston D, Heaman M, Fell D, Dzakpasu S, Chalmers B. *Factors associated with perceived stress and stressful life events in pregnant women: findings from the Canadian Maternity Experiences Survey*. Matern Child Health J 2012;16:158-68.

Children with vaccination granulomas and aluminium contact allergy. PhD Thesis.

Af Stine Skovbo Hoffmann, Videncenter for Allergi og Statens Serum Institut

Dansk Resumé

Aluminium er et udbredt metal, der almindeligvis anvendes i køkkenredskaber, kosmetik, lægemidler og som fødevaretilsætningsstof. Derudover er aluminiumsalte de mest almindelige adjuvanter der anvendes i vacciner. Som vaccine adjuvans kan aluminium forårsage vaccinationsgranulomer og samtidig aluminium kontaktallergi. Vaccinationsgranulomer er små, subkutane, kløende knuder, der forekommer på injektionsstedet. Viden om mulige bivirkninger ved at bruge aluminiumholdige hudprodukter som solcreme, samt indtagelse af aluminiumholdige fødevarer, har indtil nu manglet og været efterspurgt af både forældre og klinikere. Derudover krævede indvirkningen på livskvalitet samt ikke mindst indsigt i vaccinerelaterede risikofaktorer, yderligere opmærksomhed.

Denne afhandling består af fire studier.

I det første studie karakteriserede vi børn med vaccinationsgranulomer vedrørende livskvalitet, forværende faktorer, mulige behandlinger og undgåelsesadfærd, ved en spørgeskemaundersøgelse. Vi konstaterede, at både børn med vaccinationsgranulomer samt deres forældre havde generel nedsat livskvalitet. Forældrene rapporterede derudover, at 46 % af børnene ikke kunne tåle aluminiumholdige solcremer, og at 31 % af børnene udviste forværring af granulomkløe efter indtagelse af mad indeholdende aluminium. Endelig fandt vi, at forældre til mere end hvert fjerde barn valgte enten at udskyde eller helt undgå yderligere vaccination af deres barn.

Baseret på resultaterne af vores spørgeskemaundersøgelse designede vi to provokationsstudier. Det første af disse studier var en

applikationstest, hvor en forælder påførte to solcremer på små definerede hudområder på lænden af deres barn to gange dagligt. Den ene solcreme indeholdt aluminium, den anden gjorde ikke. Et af de 16 deltagende børn udviklede et kløende udslæt på dag 2 af studiet, men udelukkende på det område hvor den aluminiumholdige solcreme var brugt.

Det andet provokationsstudie var et oralt provokationsstudie, hvor børn indtog pandekager både med og uden aluminium, i 3 på hinanden følgende uger. Under studiet vurderede børnene og deres forældre forskellige subjektive symptomer og kløe af vaccinationsgranulomet på VAS-skalaer fra 0-10. Vi overvågede også børnenes søvnmønstre ved hjælp af aktivitetsure. Efter hver provokationsuge analyserede vi en urinprøve fra hvert barn for udskillelse af aluminium. Under aluminiumprovokationen udviklede tre børn et udslæt, der var foreneligt med systemisk kontaktdermatitis. VAS-scorerne for granulomkløe og subjektive symptomer var generelt højere under aluminiumprovokationerne, selvom forskellene var små og ikke statistisk signifikante. Der var ingen sammenhæng mellem aluminiumudskillelse i urinen og symptomernes sværhedsgrad, og ingen forskel i søvnmønstre.

Det sidste studie var et registerbaseret studie i samarbejde med Statens Serum Institut, der undersøgte risikofaktorer forbundet med udvikling af vaccinationsgranulomer. Vi dannede en kohorte bestående af ca. 500.000 børn født i Danmark, hvoraf 1.901 havde vaccinationsgranulomer. Vi fandt ud af, at granulomdannelse var mere tilbøjelig til at være forbundet med aluminiumhydroxid adjuvanter end aluminiumfosfat adjuvanter, og en samlet dosis på mere end 1 mg (sammen-

lignet med mindre end 1 mg) aluminium per vaccination øgede risikoen for at udvikle vaccinationsgranulomer. Vi fandt også, at det at have en søskende med et vaccinationsgranulom utvivlsomt var den største risikofaktor for udvikling af vaccinationsgranulomer.

Konklusionen på denne afhandling er, at børn med vaccinationsgranulomer og aluminium kontaktallergi har en negativ påvirket livskvalitet, og at de kan udvikle hududslæt eller øget kløe af granulomet, når de udsættes for aluminium enten på huden eller via fødevarer. Vi fandt dog ikke en statistisk signifikant forskel mellem test- og kontroleksponeringerne. Ændring af typen af adjuvans eller nedsættelse af mængden af aluminium per vaccinedosis kan bidrage til at forhindre udviklingen af vaccinationsgranulomer.

Forsvaret fandt sted den 18. november 2022, og afhandlingen kan ses på Videncenter for Allergis hjemmeside.

<https://www.videncenterforallergi.dk/forskning/publikationer/phd-afhandlinger/>

Abstracts fra temadag om børns miljø 3. november 2022

Følsomme perioder gennem et barns tidlige udvikling: fosterliv, minipuberteten og puberteten

Af Anders Juul, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
Anders.Juul@regionh.dk

Kønsmodning er en proces, som de fleste forbinder med puberteten i 12-15 årsalderen, hvor drengen går fra det infantile drengestadium til at blive et voksent individ med evne til at reproducere sig.

Imidlertid starter kønsmodning umiddelbart efter fødslen ligesom hos mus og rotter. Vi kalder denne tidlige puberteten i første leveår for minipuberteten, og her er kønshormonniveauerne høje som det ses hos voksne mennesker. I minipuberteten stiger FSH, LH, testosteron og INSL3 fra testiklens Leydigceller allerede efter 1-2 måneder, hvorimod inhibin B og AMH fra testiklens Sertoliceller først stiger efter 4-5 måneder. Minipuberteten er således bifasisk hos drengene, og varer kun 3-6 måneder.

Minipuberteten repræsenterer en periode hvor barnet er ekstremt følsomt over for påvirkninger udefra. Efter de første 6 måneder undertrykkes kønshormonaksen til helt lave værdier. Man ved ikke hvorfor mennesket har en "minipuberteten", men den kan anvendes diagnostisk som et "window of opportunity" hos børn med tvetydige kønsorganer (DSDtilstande), ligesom den forudsiger testikelfunktion i voksenlivet. Således kan påvirkninger af kønshormonaksen i føtallivet eller i minipuberteten forventes at have konsekvenser for reproduktionsevnen i voksenlivet.

Efter minipuberteten forbliver kønshormonaksen undertrykt de næste 10-12 år indtil den reaktiveres i puberteten. I den mellemliggende periode er de overordnede kønshormoner meget lave eller helt umålelige. Puberteten er en gradvis proces med en lang række hor-

monelle forandringer i FSH, LH, testosteron, INSL3, inhibin B, AMH og IGF-I, som forløber over 5-10 år, indtil voksniveauer af disse hormoner indstiller sig.

Prænatale eksponeringer og tidspunkt for puberteten: Resultater fra Pubertetskohorten i den nationale fødselskohorte "Bedre Sundhed i Generationer"

Af Cecilia Høst Ramlau-Hansen, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
chrh@ph.au.dk

Baggrund: Det ser ud til, at børn går tidligere og tidligere i puberteten. Dette har givet ophav til folkesundhedsmæssig bekymring, da en række studier forbinder tidligere pubertetsudvikling med hyppige og alvorlige sygdomme, såsom overvægt, diabetes, hjertekarsygdomme, brystkræft og testikelkræft samt mentale sygdomme senere i livet. Derfor er det nødvendigt at identificere potentielle årsager til tidligere pubertetsudvikling. Påvirkninger allerede i fosterlivet mistænkes for at være specielt vigtige.

Formål: Pubertetskohorten i den nationale fødselskohorte "Bedre Sundhed i Generationer" (BSIG) blev opstartet i 2012 med de overordnede formål at 1) studere potentielle årsager til og konsekvenser af tidligere/senere alder ved puberteten samt 2) estimere den nuværende alder for opnåelse af forskellige pubertetsmilepæle i Danmark. Dataindsamlingen blev afsluttet i 2021.

Metode: I alt blev 22.439 børn født mellem 2000 og 2003 i BSIG inviteret til at deltage i Pubertetskohorten. I alt deltog 15.819 af disse børn (70 %) og besvarede tilsammen mere end 98.000 spørgeskemaer omhandlende en lang række pubertetsmilepæle, der blev udsendt halvårligt fra 11-årsalderen til de var fuldt udvoksede eller 18 år. Information om eksponeringer i fosterlivet og tidlig barndom samt mødrenes egen alder ved første menstruation blev rapporteret af mødrene under graviditeten og efter fødslen. Information om barnets højde og vægt ved 7-års alderen blev rapporteret af

mødrene. I en række ætiologiske studier har vi undersøgt sammenhænge mellem eksponeringer i fosterliv og tidlig barndom og timing af pubertetsudvikling. Vi har i disse anvendt en interval-censureret regressionsmodel til at estimere den gennemsnitlige månedlige forskel i tidspunkt for opnåelse af en lang række pubertetsmilepæle og pubertetsudvikling overordnet på tværs af eksponeringsgrupper. De undersøgte eksponeringer kan opdeles i kategorierne 1) Mors livsstil under graviditet, 2) Hormonforstyrrende stoffer under graviditet, 3) Mors sygdomme under graviditet 4) Psykosociale faktorer, og 5) Barns BMI ved 7-års alderen. Et deskriptivt studie beskrev danske børns nuværende alder ved pubertet, og to valideringsstudier undersøgte risiko for selektions- og informationsbias i kohorten.

Resultater: Vi har fundet, at følgende hyppige og modificerbare eksponeringer i fosterliv og tidlig barndom kan være medvirkende til tidligere pubertetsudvikling: Mors rygning under graviditeten, mors prægraviditetsovervægt og barns overvægt, mors indtag af paracetamol under graviditeten samt mors indhold af perfluorerede stoffer i blodet. Også mors sygdomme som graviditetssukkersyge, hypertensive lidelser, PCOS samt forhøjet stofskifte var associeret med tidligere pubertetsudvikling. Derudover fandt vi, at mors alder ved første menstruation var associeret med alder ved både sønners og døtres pubertets-timing, og også kønsinkongruens og fravær af far i barndommen var associeret med tidligere pubertetsudvikling. Vores deskriptive studie underbygger, at pigers alder ved første menstruation og andre pubertetsmilepæle forsat falder, og det tyder på, at drenges alder ved pubertet også falder. Valideringsstudierne viser, at der kun er minimal risiko for selektionsbias i BSIG Pubertetskohorte samt at selvevaluering af Tanner-stadier er et fornuftigt værktøj til i store epidemiologiske undersøgelser at indsamle informationer på sene pubertetsmilepæle sammenholdt med klinisk undersøgelse.

Konklusion: Resultaterne fra BSIG Pubertetskohorte

- 1) støtter et igangværende fald i alder ved pubertet for både drenge og piger
 - 2) underbygger det arvelige aspekt i timing af pubertet
 - 3) støtter hypotesen om prænatal programmering af tidspunkt for pubertet
- De fleste af de undersøgte eksponeringer var associeret med tidligere pubertetsudvikling.
- 4) forventes ikke at være begrænset af høj grad af selektions- og informationsbias
 - 5) Konsekvenser af tidligere/senere alder ved pubertet samt hurtigere/langsommere og kortere/længere pubertet vil blive studeret i de kommende år.

[Mors udsættelse for PCB under graviditeten: betydning for fødselsudfald og sønners reproduktionsevne](#)

Af Sandra Søgaard Tøttenborg, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg

sandra.soegaard.toettenborg@regionh.dk

Baggrund: Mange borgere udsættes dagligt for polyklorerede bifenyler (PCB), der fordamper fra byggematerialer i hjem, skoler og på arbejdspladser, til trods for et globalt forbud i 1977. Størstedelen af den nuværende viden baserer sig på højt-kloreret PCB, vi udsættes for via kosten, og ikke den lette lavt-kloreret PCB, der dominerer i indeluften. Da de to typer potentielt har forskellige toksikologiske profiler, kan den eksisterende viden om højt-kloreret PCB ikke nødvendigvis anvendes til vurdering af helbredsrisici ved udsættelse for PCB i indeluft. PCB kan overføres fra mor til barn under graviditeten, og studier har indikeret, at de lette PCB-forbindelser kan virke hormonforstyrrende. Formålet med vores undersøgelser var derfor at belyse mulige sammenhænge mellem eksponering for lette PCB-forbindelser op til og under graviditeten og negative fødselsudfald og mandlig reproduktionsevne i voksenalderen.

Metode: Studierne tog udgangspunkt i HESPAIR-kohorten (Health Effects of PCBs in Indoor Air), der består af 51.291 beboere, der siden starten af 1970'erne har boet i to delvist PCB-forurenede boligområder: Farum Midtpunkt og Brøndby Strand Parkerne. Kohorten bygger på et naturligt eksperimentelt design, hvor faktorer som baggrundseksponering og sociodemografiske faktorer er ligeligt fordelt mellem højt og lavt eksponerede. Herfra identificerede vi 3.307 kvinder, der havde båret 4.212 graviditeter efter de var tilflyttet boligområderne. Kvinder, der havde boet i PCB-forurenede lejligheder i minimum et år i løbet af 3,6 år op til undfangelse, og/eller hele første trimester, blev sammenlignet med kvinder, der havde boet samme periode i en ikke-forurenede lejlighed. Oplysninger om fødselsudfald blev trukket fra det Medicinske Fødselsregister og Landspatientregisteret. Vi brugte logistisk regression til at estimere odds ratio for negative fødselsudfald. I undersøgelsen af sønners reproduktionsevne, rekrutterede vi i perioden 2017-2019 73 sønner af eksponerede kvinder og 111 sønner af ueksponerede kvinder til at gennemgå en klinisk undersøgelse med indsamling af en sædprøve og måling af testikelvolumen. Vi brugte negativ binomial regression og logistisk regression til at beregne associationer med hhv. mål for sædkvalitet og testikelvolumen.

Resultater: Vi fandt øget risiko for at få drengbørn med kryptorkisme (OR 1.73, 95 % KI 1.01; 2.95) og indikationer på øget risiko for præterm fødsel, svære misdannelser og at føde mindre børn efter at have været eksponeret for lette PCB-forbindelser i indeluften op til eller under graviditeten. Hvad angår reproduktionsevne var resultaterne modstridende. Vi fandt ingen forskel i sædvolumen og sædkoncentration mellem sønner af eksponerede og ueksponerede kvinder, marginalt lavere totalt sædtal og risiko for små testikler, samtidig med lavere DNA-fragmentation og højere andel morfologisk normale spermier.

Konklusion: Tilsammen indikerer undersøgelserne, at lavt-kloreret PCB kan være reproduktionstoksisk, men flere og ikke mindst større studier er nødvendige for at drage mere faste konklusioner.

Referencer

Kofoed AB, Deen L, Hougaard KS, Petersen KU, Meyer HW, Pedersen EB, Ebbenhøj NE, Heitmann BL, Bonde JP, Tøttenborg SS. *Maternal exposure to airborne polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk of adverse birth outcomes*. Eur J Epidemiol 2021 Aug;36(8):861-872.

Tøttenborg SS, Hougaard KS, Deen L, Pedersen EB, Frederiksen M, Kofoed ABB, Petersen KU, Meyer HW, Ebbenhøj NE, Bonde JPE. *Prenatal exposure to airborne polychlorinated biphenyl congeners and male reproductive health*. Hum Reprod 2022 Jun 30;37(7):1594-1608.

[Stresspåvirkning i graviditeten: kan mødres psykosociale jobbelastning under graviditeten give adfærdsproblemer hos 11-årige børn? Resultater fra et studie i Bedre Sundhed i Generationer](#)

Sejbaek, Camilla Sandal^{1,4*}; Niclasen, Janni^{2,3}; Bonde, Jens Peter⁴; Kristensen, Petter⁵; Larsen, Ann Dyreborg¹; Schlünssen, Vivi⁶; Hougaard, Karin Sørig^{1,7}
ksh@nfa.dk

Studier i både dyr og mennesker viser, at morens stress under graviditeten kan påvirke fostrets udvikling af nervesystemet, herunder ændre barnets adfærd. Epidemiologiske studier har dog primært fokuseret på stress i privatlivet, og for morens stress på arbejdet er viden meget begrænset.

¹ Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København

² Frederikshøj Skole- og Dagbehandling, Center for Socialpædagogik og Psykiatri, Vanløse

³ Steno Diabetes Center Copenhagen, Gentofte

⁴ Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, København

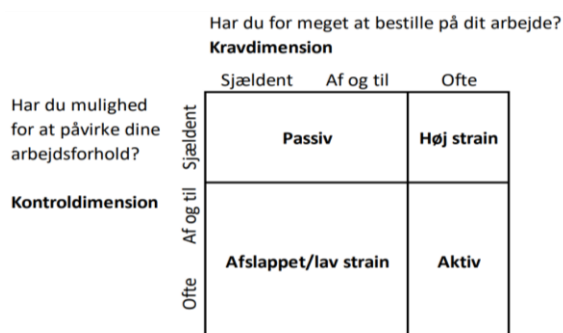
⁵ Statens Arbejdsmiljøinstitut, Oslo, Norge

⁶ Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

⁷ Institut for Folkesundhed, Københavns Universitet

Baseret på tidligere resultater antog vi, at også udsættelse for høj psykosocial arbejdsbelastning under graviditeten ville påvirke fostrets udvikling af nervesystemet og være forbundet med adfærdsproblemer hos børnene, også senere i livet (1).

Metoder: Fra Bedre Sundhed i Generationer (1996-2002) inkluderede vi arbejdende mødre, der havde gennemført 1. interview i graviditeten (omkring graviditetsuge 16) og svaret på spørgsmålene om psykisk belastning på arbejdet. Ved at kombinere graden af indflydelse på arbejdet med graden af krav i arbejdet kunne kvinderne opdeles i fire kategorier (Karaseks model, figur 1). Ud fra svarene blev ca. 7 % af kvinderne kategoriseret med høj psykosocial arbejdsbelastning (lav indflydelse og høje krav), 8 % som arbejdende i job med ”passiv” arbejdsbelastning (lave krav og lav kontrol), 22 % som arbejdende i job med aktiv arbejdsbelastning (høj indflydelse og høje krav) og 63 % med lav psykosocial arbejdsbelastning (høj indflydelse og lave krav).



Figur 1. Psykosocial belastning på arbejdet opdelt efter indflydelse (mulighed for at påvirke egne arbejdsforhold) og krav (Karaseks krav-kontrol model).

Barnets adfærd i 11-årsalderen blev vurderet af tre informanter: barnet selv, moren og barnets lærer. Det skete ved at besvare et spørgeskema om barnets generelle styrker og vanskeligheder ("Strengths and Difficulties Questionnaire", SDQ). Spørgeskemaet belyser børns og unges psykiske trivsel og funktion i dagligdagen (<http://sdq.dk/>). Spørgeskemaet vurderer fire

aspekter af børnenes adfærd ud fra 20 spørgsmål: hyperaktivitet/opmærksomhedsvanskeligheder, adfærdssymptomer, følelsesmæssige symptomer samt vanskeligheder i forhold til jævnaldrende. For hver informanttype blev svarene desuden opsummeret i en samlet problemscore. I analyserne blev skalaerne for hver adfærdstype dikotomiseret ud fra værdierne på de danske normer (udarbejdet baseret på 1600-2400 besvarelser afhængig af informanttypen, <http://sdq.dk/>). Vi benyttede 80/20-værdier, hvilket svarede til, at 20 % oplevede let til meget øget risiko for adfærdsproblemer. Ved at kombinere svarene fra børnene selv, moderen og læreren blev der desuden genereret en "multi-informant-score" for hyperaktivitet og adfærds- og følelsesmæssige problemer, der ydermere blev opsummeret i en "alle problemer-score". Denne score blev også dikotomiseret i forhold til 80/20-værdier.

Resultater: Vi evaluerede børnenes adfærd baseret på information fra børnene selv (N=30.644), deres mødre (N=31.041) og lærere (N=12.832). Multi-informantanalyserne er baseret på 12.396 børn. Børn af mødre med høj psykosocial jobbelastning havde øget risiko for adfærdsproblemer, men kun hvis informanten var barnet eller moren. Sammenhænge mellem morens psykosociale arbejdsbelastning og adfærdsproblemer hos børnene var dog tydeligst for børn af mødre i passive jobs. I analyserne af multi-informanterne var risikoen for adfærdsproblemer hos børnene også højest for mødre, der arbejdede i passive job; og mere udtalt hos drenge end hos piger.

Konklusion: I modsætning til hypotesen var associationerne stærkest, hvis mødrene arbejdede i et passivt job frem for et job med høj psykosocial belastning

Acknowledgements

Vi takker Bedre Sundhed i Generationer (BSIG) for at lade os benytte deres data. Projektet ("Med mor på job") var støttet af Arbejdsmiljøforskningsfonden (Projektnummer: 20150018124/3).

Reference

1. Sejbaek CS, Niclasen J, Bonde JPE, Kristensen P, Larsen AD, Schlunssen V, Karin Sørig Hougaard. *Maternal exposure to psychosocial job strain during pregnancy and behavioral problems in the 11-year-old children: a Danish cohort study*. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2020.

Measuring children's exposure to consumer product chemicals using silicone wristbands

Af Stephanie Hammel, NFA
sth@nfa.dk

Increasing evidence suggests environmental factors are playing a role in child development and progression of disease. However, our understanding of chronic daily exposure to mixtures of contaminants is severely lacking. In particular, semi-volatile organic compounds (SVOCs) are applied to a wide variety of consumer products and have been measured extensively in the home and other indoor environments, indicating that chronic exposures are occurring. Many of these chemicals, including flame retardants, plasticizers, and phenols, are suspected to impact endocrine function, reproduction, and neurodevelopment. This is particularly troubling for children who tend to have higher exposures to these compounds and are at greater risk for adverse health impacts, which can persist into adulthood.

In general, biomarkers are used as the gold standard for examining personal exposures to chemicals. However, obtaining biospecimen samples from children, particularly serum, can be difficult and invasive, and analysis of these samples for multiple classes of compounds is expensive. Over the last several years, silicone wristbands have been used as personal passive samplers to examine adult ambient and occupational exposures to a suite of SVOCs. Posited to capture inhalation and dermal absorption exposure routes, wristbands have the potential to serve as an alternative, non-invasive, and inexpensive method for assessing

children's personal exposures to chemical mixtures across multiple microenvironments. Among adults, organophosphate esters (OPEs), brominated FRs (BFRs), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and some pesticides measured on wristbands have been shown to be strongly associated with their urinary metabolites and serum biomarkers. Studies demonstrating a similar relationship between wristbands and internal dose measures among children have been more limited.

Here, children (ages 3-6) and their families were recruited to participate in a study conducted in North Carolina, USA, examining children's SVOC exposures in the home environment. Paired samples of house dust, hand wipes, pooled urine (3 samples collected over 48 hrs), and serum were collected during home visits, and children wore pre-cleaned silicone wristbands (n=75) for 7 days. The wristbands were analyzed for a suite of SVOCs using gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). These compounds included OPEs (used as both FRs and plasticizers), BFRs, phthalates, and phenols. At least one of these chemicals was detected in every wristbands, with >96 % containing every measured phthalate and >85% containing every measured OPE. Across these four classes of chemicals, children's wristband concentrations were positively and significantly associated with a number of their corresponding exposure biomarkers in urine and serum, which was similar to observations in adult studies. Wristbands were also observed to have similar or improved utility compared to hand wipes and dust for evaluating children's exposures to these chemicals (1,2).

This study provided support for utilizing wristbands as exposure assessment tools among children. With the ability to simultaneously sequester compounds from a wide range of physicochemical properties, the diversity of chemical exposures that can be measured with a single wristband has the potential to significantly increase the power of environmental epidemiological studies and collect crucial data on children's exposures to

mixtures. Analysis of wristband samples would allow for health outcomes and toxicological endpoints to be examined in the context of exposure to a mixture of chemicals, rather than individual chemicals, and provide insights on exposures over time and particularly during critical windows of development.

1. Stephanie C Hammel, Kate Hoffman, Allison L Phillips, Jessica L Levasseur, Amelia M Lorenzo, Thomas F Webster, Heather M Stapleton. *Comparing the Use of Silicone Wristbands, Hand Wipes, And Dust to Evaluate Children's Exposure to Flame Retardants and Plasticizers*. Environ Sci Technol 2020 Apr 7;54(7):4484-4494.
2. Levasseur JL, Hammel SC, Hoffman K, Phillips AL, Zhang S, Ye X, Calafat AM, Webster TF, Stapleton HM. *Young Children's Exposure to Phenols in the Home: Associations between house dust, hand wipes, silicone wristbands, and urinary biomarkers*. Environ Int 2021;147: 106317.

Børns indemiljø og forældrenes helbred og socioøkonomiske status/

Af Jonathan Groot, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
jgro@sund.ku.dk

Børn befinder sig i indendørsmiljøer, som de i høj grad ikke selv definerer. Børnene kommer potentielt dagligt i kontakt med forskellige miljøeksponeringer i hjemmet, som både kan være gavnlige eller skadelige. Det er oftest forældrenes adfærd og karakteristika, der har størst indvirkning på disse indendørsmiljøer.

I RealChild projektet har vi kortlagt forholdet mellem forældrenes karakteristika og hjemmet i kohorten Bedre Sundhed i Generationer (BSiG). I en allerede publiceret artikel i Environment International beskriver vi disse resultater (Groot et al., 2022). Vi viser med disse resultater, at både forældrenes socioøkonomiske position og helbredstatus har indvirkning på barnets indendørsmiljø. Dog er der visse eksponeringer i barnets indendørs-

miljø, der er mere ligeligt fordelt på tværs af socioøkonomiske grupper end andre.

Disse resultater danner et overblik over børns eksponeringer i hjemmet og kan bruges til at forbedre analysestrategier, når man undersøger helbredsudfald hos børn.

Reference

Groot J, Keller A, Pedersen M, Sigsgaard T, Loft S, Nybo Andersen AM. *Indoor home environments of Danish children and the socioeconomic position and health of their parents: A descriptive study*. Environment International 2022 160.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.107059>

Undersøgelse af indeklimaet i danske daginstitutioner

Af Lone Mikkelsen, Rådet for Grøn Omstilling
lone@rgo.dk

Børn trives bedst i et sundt indeklima, og det kan have en stor betydning for deres udvikling. Men i vores indledende undersøgelse af 20 danske daginstitutioner, som blev afsluttet i 2019, fandt vi bekymrende niveauer af skadelige kemikalier, CO₂ og partikler.

Børn, der går i daginstitution, opholder sig her typisk 6-9 timer dagligt, og i dette tidsrum kan de være udsat for uheldsmæssige niveauer af sundhedsskadelige kemikalier og CO₂, temperaturudsving, variationer i dagslysforhold over døgnet, fugt samt ultrafine partikler og radon. De mindre børn sover desuden i daginstitutionen om dagen, ofte i tillukkede rum.

Rådet for Grøn Omstilling gennemfører nu et nyt projekt, hvor vi undersøger indeklimaet i yderligere 30 daginstitutioner, fordelt på syv danske kommuner. Resultaterne forventes klar ved udgangen af 2022. Målingerne er foretaget i november 2021 til april 2022 med efterfølgende resultatbehandling. Indeklimaet bliver vurderet på ni forskellige parametre; 1) CO₂, 2) temperatur, 3) fugt, 4) TVOC, 5) tilstedeværelse, 6) kemikalier (ftalater m.fl. samt

fosforbaserede og halogenerede flammehæmmere), 7) ultrafine partikler, 8) radon og 9) støj.

Vores undersøgelser af børns indeklima er særlige i kraft af den brede tilgang til de mange indeklimaparametre, hvilket ikke tidligere er blevet udført i danske daginstitutioner.

Projektet udføres i samarbejde med Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø og Teknologisk Institut. Projektet er støttet af Realdania som en del af en generel indsats for at styrke kampen mod dårligt indeklima for børn.

I undersøgelsen sætter vi særligt fokus på bygningen, herunder bl.a. hvordan der ventileres, indretning, inventar, rengøringsniveau mm. Projektet gennemføres i tæt dialog med de involverede kommuner.

Resultater fra vores tidligere og nye undersøgelser peger på, at det ikke er tilstrækkeligt med et fokus på, hvordan vores børn bliver passet, men at der også skal sættes ind overfor at skabe gode og sunde omgivelser. De grundlæggende vilkår for en sund udvikling bør forbedres i mange daginstitutioner. Vores undersøgelser peger således på, at vores børn i mange tilfælde fortsat opholder sig i et usundt indeklima, der kan påvirke deres sundhed og udvikling.

[Indeklimaet i danske skoler – Resultaterne fra tre målekampaner \(2009, 2014 og 2021\) i mere end 2000 klasseværelser](#)

*Af [Geo Clausen](#) og [Jørn Toftum](#), Institut for Miljø- og Ressourceteknologi, DTU
gecl@dtu.dk*

Indledning

Der er ca. 1300 folkeskoler i Danmark. Heraf er kun 10 % bygget efter 1995, hvor krav til indeklimaet første gang blev indført i bygningsreglementet. For at kortlægge indeklimaet i danske skoler blev der i 2009, 2014 og 2021 lavet tre storstilede målekampaner. I

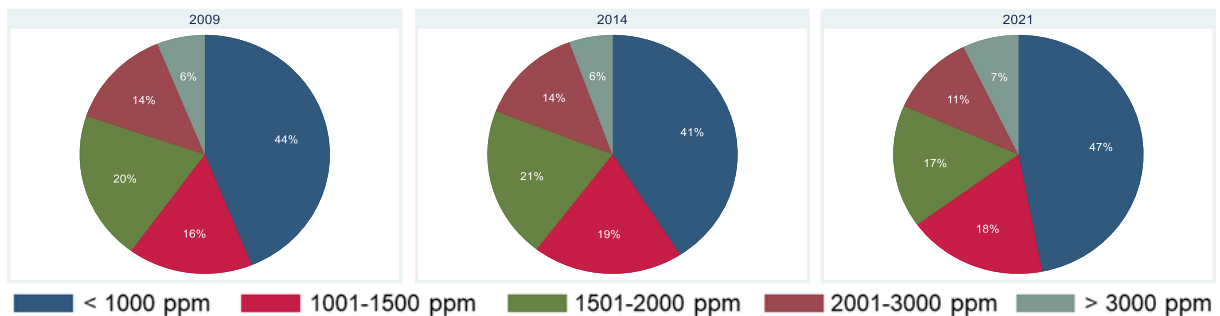
alle tre kampaner blev koncentrationen af CO₂ målt og brugt til at vurdere tilstrækkeligheden af ventilationen i klasselokalerne

Materialer/metoder

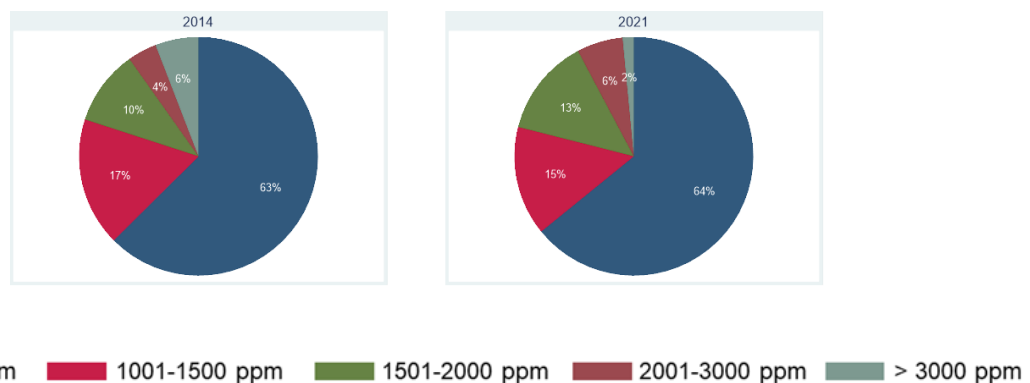
I alle tre målekampaner blev klasser inviteret til at deltage i et nationalt citizen science-projekt. En pakke med billigt måleudstyr blev sendt ud til de deltagende klasser. Alle målinger blev foretaget af eleverne assisteret af deres lærer. Samme protokol og måleudstyr blev brugt til måling af CO₂ i de tre kampaner. Målingerne blev foretaget i slutningen af en formiddagslektion. I 2014 og 2021 var der yderligere målinger på en anden dag, hvor lokalet blev luftet ud og eleverne forlod klasseværelset i pausen inden lektionen med målinger. Rækkefølgen af de to adfærdsmønstre var tilfældigt afbalanceret mellem klasserne. CO₂-koncentrationer blev målt med et Kitagawa 126SF gasdetektorrør (område 200-4000 ppm, relativ standardafvigelse: 10 %). Lydtryksniveau, efterklangstid og belysning blev målt med apps på mobiltelefoner, men resultaterne er ikke inkluderet i dette abstrakt. Trivsel (perceptioner og symptomer) og koncentrationsevne (Baddeley test) blev målt med online undersøgelser.

Resultater

I alle tre kampaner meldte 1000 klasser eller mere (2021) sig frivilligt til deltagelse. Af disse gennemførte mere end 700 klasser i hver kampaner målingerne. Hovedresultaterne af de tre målekampaner fremgår af figur 1. Resultaterne fra kampanen i 2009, der viste udbredte problemer med luftkvaliteten i danske skoler, fik betydelig politisk opmærksomhed og førte til flere initiativer (både økonomiske og uddannelsesmæssige) for at forbedre forholdene. Det var derfor skuffende for mange at se, at situationen var uændret i 2014 og igen i 2021. Den positive effekt af at lufte ud og sende elever udenfor i pauserne i kampanerne 2014 og 2021 illustreres tydeligt i figur 2. CO₂-koncentrationerne var lavere i slutningen af den efterfølgende lektion, men en tredjedel af målingerne overskred stadig grænsen på 1000 ppm.



Figur 1. Fordeling af CO₂ - koncentrationer i målekampagnerne i 2009, 2014 og 2021.



Figur 2. Fordeling af CO₂ - koncentrationer i målekampagnerne i 2014 og 2021. Målinger blev udført efter forbedret udluftning.

Diskussion

Målekampagnen i 2021 blev foretaget under Corona pandemien. Skoler var åbne, men foranstaltninger til at mindske spredning af Covid blev håndhævet. Blandt disse blev hyppig udluftning anbefalet. Vi forventede derfor lavere CO₂-koncentrationer i 2021-kampagnen, selvom mindre end halvdelen af klasserne rapporterede at have ændret deres udluftningsrutiner under pandemien. Der blev imidlertid ikke observeret nogen signifikant forskel i forhold til resultaterne af kampagnerne i 2009 og 2014.

En styrke i undersøgelsen er det høje antal deltagende elever, mens det er en begrænsning, at interventionen ikke kunne blændes.

Konklusioner

Koncentrationen af CO₂ i de danske skoler er høj, og over halvdelen af klasselokalerne oversteg grænsen på 1000 ppm. Der blev ikke observeret nogen forbedring i løbet af de 12 år. Øget udluftning og eleverne ud i pauserne havde som forventet en positiv effekt på CO₂-koncentrationen og på elevernes trivsel og koncentrationsevne. Imidlertid overskred en tredjedel af klasseværelserne efter øget udluftning stadig grænsen på 1000 ppm.

Anerkendelse

Vi takker de mange elever og deres lærere for at deltage i undersøgelsen. Vi takker også det nationale naturfagscenter ASTRA (tidligere Danish Science Factory), for at have arrangeret målekampagnerne. Kampagnen i 2021 blev støttet økonomisk af Realdania.

Set på Internet

Artikler

Arbejds miljø

Oktober

Bonde, JPE Sell L, Flachs EM, Coggon D, Albin M, Hengel KMO, Kolstad H, Mehlum IS, Schlünssen V, Solovieva S, Torén K, Jakobsson K, Nielsen C, Nilsson K, Rylander L, Petersen KU, Tøttenborg SS. *Occupational risk of COVID-19 related hospital admission in Denmark 2020-2021: a follow-up study*. Scand J Work Environ Health 2022 Oct 13;4063

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228167/>

Clin B, Gramond C, Thaon I, Brochard P, Delva F, Chammings S, Gislard A, Laurent F, Paris C, Lacourt A, Pairon J-C. *Head and neck cancer and asbestos exposure*. Occup Environ Med 2022 Oct; 79(10):690–696.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9484389/>

Orysiak J, Młynarczyk M, Piec R, Jakubiak A. *Lifestyle and environmental factors may induce airway and systemic inflammation in firefighters*. Environ Sci Pollut Res Int 2022 Oct;29(49):73741-73768.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36094704/>

Sousa G, Teixeira J, Delerue-Matos C, Sarmiento B, Morais S, Wang X, Rodrigues F, Oliveira M. *Exposure to PAHs during Firefighting Activities: A Review on Skin Levels, In Vitro/In Vivo Bioavailability, and Health Risks*. Int J Environ Res Public Health 2022 Oct 4;19(19):12677.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36231977/>

Havmose M, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD. *Artificial Nails and Long-lasting Nail Polish in Danish Hairdressers: Self-use, Occupational Exposure and Related Eczema*. Acta Dermato-Venereologica 2022, 102.

<https://doi.org/10.2340/actadv.v102.4524>

Børn

Oktober

Chen H, Chai M, Cheng J, Wang Y, Tang Z. *Occurrence and health implications of heavy metals in preschool children's clothing manufactured in four Asian regions*. Ecotoxicol Environ Saf 2022 Oct 15;245:114121.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36179449/>

November

Andersen HR, David A, Freire C, Fernández MF, D'Cruz SC, Reina-Pérez I, Fini J-B, Blaha L. *Pyrethroids and developmental neurotoxicity - A critical review of epidemiological studies and supporting mechanistic evidence*. Environ Res 2022 Nov;214(Pt 2):113935.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35870501/>

Desalegn AA, Collet B, Iszatt N, Stigum H, Jensen TK, Jonker L, Besselink H, van der Burg B, Eggesbø M. *Aryl hydrocarbon receptor activity in human breast milk and cryptorchidism: A case-control study within the prospective Norwegian HUMIS cohort*. Environ Res 2022 Nov;214(Pt 1):113861.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35820657/>

Frederiksen H, Ljubicic ML, Upners EN, Fischer MB, Busch AS, Hagen CP, Juul A, Andersson AM. *Benzophenones, bisphenols and other polychlorinated/phenolic substances in Danish infants and their parents - including longitudinal assessments before and after introduction to mixed diet*. Environ Int 2022 Nov;169:107532.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36170755/>

December

Bliznashka L, Roy A, Jaacks LM. *Pesticide exposure and child growth in low- and middle-income countries: A systematic review*. Environ Res 2022 Dec;215(Pt 1):114230.

doi: 10.1016/j.envres.2022.114230.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36087771/>

Indemiljø

Oktober

Dai H, Zhao B. *Association between the infection probability of COVID-19 and ventilation rates: An update for SARS-CoV-2 variants*. Build Simul (2022).

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12273-022-0952-6#citeas>

Deen L, Hougaard KS, Clark A, Meyer HW, Frederiksen M, Gunnarsen L, Andersen HV, Hougaard T, Petersen K, Ebbenhøj NE, Bonde JP, Tøttenborg SS. *Cancer Risk following Residential Exposure to Airborne Polychlorinated Biphenyls: A Danish Register-Based Cohort Study*. Environ Health Perspect 2022;130:10. Oktober 2022.

<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/EHP10605>

Fu N, Kim MK, Huang L, Liu J, Chen B, Sharples S. *Experimental and numerical analysis of indoor air quality affected by outdoor air particulate levels (PM1.0, PM2.5 and PM10), room infiltration rate, and occupants' behavior*. Sci Total Environ 2022 Dec 10;851(Pt 2):158026.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973538/>

Nair AN, Anand P, George A, Mondal N. *A review of strategies and their effectiveness in reducing indoor airborne transmission and improving indoor air quality*. Environ Res 2022 Oct;213:113579. PMC artikel.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35714688/>

Pytel K, Marcinkowska R, Rutkowska M, Zabiegała B. *Recent advances on SOA formation in indoor air, fate and strategies for SOA characterization in indoor air - A review*. Review Sci Total Environ 2022 Oct 15;843:156948.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35753459/>

November

Alonso MJ, Moazami TN, Liu P, Jørgensen RB, Mathisen HM. *Assessing the indoor air quality and their predictor variable in 21 home offices during the Covid-19 pandemic in Norway*. Build Environ 2022 Nov;225:109580.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452402/>

Hanbin Zhang, Yunfei Fan, Yiqun Han, Li Yan, Bingling Zhou, Wu Chen, Yutong Cai, AIRLESS Team; Queenie Chan, Tong Zhu, Frank J Kelly, Benjamin Barratt. *Partitioning indoor-generated and outdoor-generated PM_{2.5} from real-time residential measurements in urban and peri-urban Beijing*. Sci Total Environ 2022 Nov 1;845:157249.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817115/>

December

Rodríguez D, Urbietta IR, Velasco Á, Campano-Laborda MÁ, Jiménez E. *Assessment of indoor air quality and risk of COVID-19 infection in Spanish secondary school and university classrooms*. Build Environ 2022 Dec;226:109717.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36313012/>

Wang J, Janson C, Malinovsky A, Holm M, Franklin KA, Modig L, Johannessen A, Schlünssen V, Gislason T, Jogi NO, Norbäck D. *Asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in association with home environment - The RHINE study*. Sci Total Environ 2022 Dec 20;853:158609.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36089044/>

Kemiske stoffer

Oktober

Aker A, Ayotte P, Caron-Beaudoin E, De Silva A, Ricard S, Gaudreau É, Lemire M. *Plasma concentrations of perfluoroalkyl acids and their determinants in youth and adults from Nunavik, Canada*. Chemosphere 2022 Oct 13:136797.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244416/>

Anderson JK, Brecher RW, Cousins IT, DeWitt J, Fiedler H, Kannan K, Kirman CR, Lipscomb J, Priestly B, Schoeny R, Seed J, Verner M, Hays SM. *Grouping of PFAS for human health risk assessment: Findings from an independent panel of experts*. Regul Toxicol Pharmacol 2022 Oct;134:105226.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817206/>

Berthing t, Holmfred E, Vidmar J, Hadrup N, Mortensen A, Szarek J, Loeschner L, Vogel U. *Comparison of biodistribution of cerium oxide nanoparticles after repeated oral administration by gavage or snack in Sprague Dawley rats*. Environ Toxicol Pharmacol 2022 Oct;95:103939.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908641/>

Ermler A, Kortenkamp A. *Systematic review of associations of polychlorinated biphenyl (PCB) exposure with declining semen quality in support of the derivation of reference doses for mixture risk assessments*. Environ Health 2022 Oct 11;21(1):94.

<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-022-00904-5>

Han J, Xu C, Jin J, Hu J. *PCNs, PCBs, and PCDD/Fs in Soil around a Cement Kiln Co-Processing Municipal Wastes in Northwestern China: Levels, Distribution, and Potential Human Health Risks*. *Int J Environ Res Public Health* 2022 Oct 7;19(19):12860.

<https://www.mdpi.com/1660-4601/19/19/12860/htm>

Horibata k, Takasawa H, Hojo M, Taquahashi Y, Shigano M, Yokota S, Kobayashi N, Sugiyama K-I, Honma M, Hamada S. *In vivo genotoxicity assessment of a multiwalled carbon nanotube in a mouse ex vivo culture*. *Genes Environ* 2022 Oct 19;44(1):24.

<https://genesenvironment.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41021-022-00253-2>

Hærvig KK, Petersen KU, Hougaard KS, Lindh C, Ramlau-Hansen CH, Toft G, Giwercman A, Høyer BB, Flachs EM, Bonde JP, Tøttenborg SS. *Maternal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) and Male Reproductive Function in Young Adulthood: Combined Exposure to Seven PFAS*. *Environ Health Perspect* 2022 Oct;130(10):107001.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36197086/>

Luo K, Liu X, Zhou W, Nian M, Qiu W, Yang Y, Zhang J. *Shanghai Birth Cohort. Preconception exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and couple fecundity: A couple-based exploration*. *Environ Int* 2022 Oct 5;170:107567.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36240624/>

Paulini F, Marangon ARM, Azevedo CL, Brito JLM, Lemos MS, Sousa MS, Veiga-Souza FH, Souza PEN, Lucci CM, Azevedo RB. *In Vivo Evaluation of DMSA-Coated Magnetic Nanoparticle Toxicity and Biodistribution in Rats: A Long-Term Follow-Up*. *Nanomaterials (Basel)* 2022 Oct 8;12(19):3513. PMC artikel.

<https://www.mdpi.com/2079-4991/12/19/3513/htm>

November

Liu SH, Kuiper JR, Chen Y, Feuerstahler L, Teresi JT, Buckley JP. *Developing an Exposure Burden Score for Chemical Mixtures Using Item Response Theory, with Applications to PFAS Mixtures*. *Environ Health Perspect* Vol. 130, No. 11. November 2022.

<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP10125>.

Steckiewicz KP, Adamska A, Narajczyk M, Megiel E, Inkielewicz-Stepniak I. *Fluoride enhances polystyrene nanoparticles cytotoxicity in colonocytes in vitro model*. *Chem Biol Interact* 2022 Nov 1;367:110169

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36165825/>

December

Hombrecher K, Quass U, Sievering S, Schöppe A, Rauchfuss K. *Contamination of food crops by unintentionally released PCB 47, PCB 51 and PCB 68 in the vicinity of silicone production sites and their relevance for human health assessment*. *Chemosphere* 2022 Dec;308(Pt 2):136392.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36096305/>

Januar 2023

Schillemans T, Bergdahl IA, Hanhineva K, Shi I, Donat-Vargas C, Koponen J, Kiviranta H, Landberg R, Åkesson A, Brunius C. *Associations of PFAS-related plasma metabolites with cholesterol and triglyceride concentrations*. *Environ Res* 2023;216:2.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243049/>

Lufforurening

Oktober

Andersen ZJ, Zhang J, Jørgensen JT et al. *Long-term exposure to air pollution and mortality from dementia, psychiatric disorders, and suicide in a large pooled European cohort: ELAPSE study*. *Environ Int* 2022 Oct 12;170:107581.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244228/>

Bongaerts E, Lecante LL, Bové H, Roeffaers MBJ, Ameloot M, Fowler PA. *Maternal exposure to ambient black carbon particles and their presence in maternal and fetal circulation and organs: an analysis of two independent population-based observational studies*. *The Lancet Planetary Health* 2022 (6,10): E804-E811.

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2542-5196%2822%2900200-5>

Bumroongkit C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Pothirat C, Theerakittikul T, Limsukon A, Trongtrakul K, Tajarermmuang P, Niyatiwatchanchai N, Euathrongchit J, Inchai J, Chaiwong W. *Correlation of Air Pollution and Prevalence of Acute Pulmonary Embolism in Northern Thailand*. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:12808.

<https://www.mdpi.com/1660-4601/19/19/12808>

Liu D, Cheng K, Huang K, Ding H, Xu T, Chen Z, Sun Y. *Visualization and Analysis of Air Pollution and Human Health Based on Cluster Analysis: A Bibliometric Review from 2001 to 2021*. *Int J Environ Res Public Health* 2022 Oct 5;19(19):12723.

<https://www.mdpi.com/1660-4601/19/19/12723>

English PB, Von Behren J, Balmes JR, Boscardin J, Carpenter C, Goldberg DE, Horiuchi S, Richardson M, Solomon G, Valle J, Reynolds P. *Association between long-term exposure to particulate air pollution with SARS-CoV-2 infections and COVID-19 deaths in California, U.S.A.* *Environ Adv* 2022 Oct;9:100270. PMC artikel.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9316717/>

Ji JS, Liu L, Zhang J et al. *NO₂ and PM_{2.5} air pollution co-exposure and temperature effect modification on pre-mature mortality in advanced age: a longitudinal cohort study in China*. *Environ Health* 2022;2:97.

<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-022-00901-8>

Kasioumi M, Stengos T. *The Effect of Pollution on the Spread of COVID-19 in Europe*. *Econ Disaster Clim Chang* 2022;6(1):129-140. 977 PMC artikel.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8531903/>

Kerckhoffs J, Khan J, Hoek G, Yuan Z, Hertel O, Ketznel M, Jensen SS, Hasan FA, Meliefste K, Vermeulen R. *Hyperlocal variation of nitrogen dioxide, black carbon, and ultrafine particles measured with Google Street View cars in Amsterdam and Copenhagen*. *Environ Int* 2022 Oct 8;170:107575.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36306551/>

Kuźma Ł, Roszkowska S, Święczkowski M et al. *Exposure to air pollution and its effect on ischemic strokes (EP-PARTICLES study)*. *Sci Rep* 12, 17150 (2022).

<https://www.nature.com/articles/s41598-022-21585-7>

Luo H, Zhang Q, Yu K, Meng X, Kan H, Chen R. *Long-term exposure to ambient air pollution is a risk factor for trajectory of cardiometabolic multimorbidity: A prospective study in the UK Biobank.* EBioMedicine 2022 Oct;84:104282.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9520206/>

Marian B, Yan Y, Chen Z, Lurmann F, Li K, Gilliland F, Eckel SP, Garcia E, *Independent associations of short- and long-term air pollution exposure with COVID-19 mortality among Californians.* Environmental Advances 2022;(9):100280. PMC artikel.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35966412/>

Tessum MW, Anenberg SC, Chafe ZA, Henze DK, Kleiman G, Kheirbek I, Marshall JD, Tessum CW. *Sources of ambient PM_{2.5} exposure in 96 global cities.* Atmos Environ (1994). 2022 Oct 1;286:119234. PMC Artikel.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36193038/>

VoPham T, Kim NJ, Berry K, Mendoza JA, Kaufman JD, Ioannou GN. *PM_{2.5} air pollution exposure and nonalcoholic fatty liver disease in the Nationwide Inpatient Sample.* Environ Res 2022;(213):113611. PMC artikel.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35688225/>

Ui Won Ko, Sun Young Kyung. *Adverse Effects of Air Pollution on Pulmonary Diseases.* Tuberculosis and Respiratory Diseases 2022;85(4):313-319..

<https://www.e-trd.org/journal/view.php?doi=10.4046/trd.2022.0116>

Xu C, Weng Z, Liu Q, Xu J, Liang J, Li W, Hu J, Huang T, Zhou Y, Gu A. *Association of air pollutants and osteoporosis risk: The modifying effect of genetic predisposition.* Environ Int 2022 Oct 3;170:107562.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228550/>

November

Andrew Fu Wah Ho, Jamie S Y Ho, Benjamin Yong-Qiang Tan, Seyed Ehsan Saffari, Jun Wei Yeo, Ching-Hui Sia, Meng Wang, Joel Aik, Huili Zheng, Geoffrey Morgan, Wilson Wai San Tam, Wei Jie Seow, Marcus Eng Hock Ong, for the PAROS Singapore Investigators. *Air quality and the risk of out-of-hospital cardiac arrest in Singapore (PAROS): a time series analysis.* www.thelancet.com/public-health Vol 7 November 2022.

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-2667%2822%2900234-1>

Rapporter

Air quality and health in cities. A state of global air report, the Health Effects Institute 2022.

<https://www.stateofglobalair.org/sites/default/files/documents/2022-08/2022-soga-cities-report.pdf>

Early-Life Metal Exposure and Child Growth and Development. Thesis, IMM Stockholm

https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/48003/Thesis_Annachiara_Malin_Igra.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Climate change as a threat to health and well-being in Europe: focus on heat and infectious diseases. EEA, Nov 2022.

<https://www.eea.europa.eu/publications/climate-change-impacts-on-health>

Effects of long-term exposure to ultrafine particles from aviation around Schiphol Airport. RIVM Rapport 2022-0068.

<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2022-0068.pdf>

Environmental Statement report 2021. EEA oktober 2022

<https://www.eea.europa.eu/publications/environmental-statement-report>

Exploring toxicity and fate of metal-based particles in the lung - from mechanistic screening to lung deposition modelling. Thesis IMM Stockholm.

https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/48027/Thesis_Sarah_McCarrick.pdf?sequence=1&isAllowed=y

A health perspective on the role of the environment in One Health. World Health Organization 2022.

<https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-5290-45054-64214>

Steroid hormones in the aquatic environment - Insights from new analytical methods for corticosteroids and progestogens. Umweltbundesamt 2022.

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/texte_95-2022_steroid_hormones_in_the_aquatic_environment.pdf

Towards an improved human risk assessment of pesticides for adverse effects on male reproductive health. Pesticide Research No 210. Miljøstyrelsen juli 2020.

<https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2022/07/978-87-7038-430-8.pdf>

Toxic metals, essential micronutrients, gestational thyroid hormones, and size at birth. Thesis. IMM, Stockholm.

https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/47973/Thesis_Klara_Gustin_Mossegard.pdf?sequence=1&isAllowed=y

WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. World Health Organization 2022.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>

Kalender 2023

Marts

6.-8.: HVAC Cold Climate Conference 2023, Marriott Anchorage Downtown, Anchorage, Alaska.
<https://www.ashrae.org/conferences/topical-conferences/hvac-cold-climate-conference-2023>

21.-23.: NIVA course: Microbiological Exposures and Risk Evaluations, Lysebu Hotel, Oslo area, Norway.
<https://niva.org/course/microbiological-exposures-and-risk-evaluations/>

April

12.-13.: 6th World Congress On Environmental Toxicology And Health Safety, Zürich.
<https://environmental toxicology.toxicologyconferences.com/>

17.-19.: 3rd international conference of the Food Allergy Forum, Amsterdam, the Netherlands.
<https://www.foodallergyforum.org/index.php>

20.- 21.: International Conference on Climate Change: Impacts and Responses, Vancouver, Canada.
<https://10times.com/international-conference-on-climate-change>

25.-27.: The Health & Safety Event, Birmingham, UK.
<https://www.healthandsafetyevent.com>

25.-27.: NIVA: Occupational Hazards and Reproductive Health Malmö, Sweden. Online course.
<https://niva.org/course/occupational-hazards-and-reproductive-health/>

Maj

21.-25.: INA 18, Durham, NC, USA
<http://www.neurotoxicology.org/next-meeting-2/>

23.-26.: JRC Summer School on Non-animal Approaches in Science: Towards Sustainable Innovation. Ispra Italien.
https://joint-research-centre.ec.europa.eu/events/jrc-summer-school-non-animal-approaches-science-2023-05-23_en

Juli

9.-13.: 10th FEMS Congress of European Microbiologists, Hamburg, Germany.
<https://www.fems2023.org/>

16.-21.: Applied and Environmental Microbiology Gordon Research Conference. Writing the Microbial Constitution, South Hadley, MA, U.S.A.
<https://www.grc.org/applied-and-environmental-microbiology-conference/2023/>

August

23.-27.: 12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Niagara Falls, Canada.

<https://www.wc12canada.org/>

September

9.-1.: Clinical Virology Symposium, West Palm Beach, Fla.

<https://asm.org/Events/Clinical-Virology-Symposium/Home>

Oktober

3.-5.: NIVA: Applications of Biological Monitoring in Occupational Health Online course

<https://niva.org/course/applications-of-biological-monitoring-in-occupational-health/>

December

5. NIVA: Short introduction to REACH - "A4 REACH" (EU). Online webinar 10.00-12.00 am CET (Central European Time).

<https://niva.org/course/short-introduction-to-reach-a4-reach-eu/>

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
e-mail hib@sst.dk

også hvis du bare har en god idé!