
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 16. årgang, nr. 3, dec. 2010

Læs om

fysisk aktivitet og hjerte-kar-sygdomme

partikelkilder i indeklimaet og luftvejssymptomer

mikrovesikler og risiko for kontaktallergi

biomonitoring af gravide

Se også

kalender 2011

Indhold

Arbejdskrav, fysisk aktivitet i fritiden og kondital	3
Partikelkilder i indeklimaet – luftvejssymptomer, lungefunktion og atopiske markører, et ph.d. projekt.....	11
Mikrovesikler kan øge risikoen for kontaktallergi.....	23
Biomonitoring af gravide – studier af eksponeringer og effekter i navlesnorsblod	28
Kalenderen	37

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:

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

16. årgang, nr. 3, december 2010.

Oplag 1.200, tilsendes gratis ved henvendelse til:

Helle Thomsen, Sundhedsstyrelsen
HTHO@sst.dk

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: Rosendahls Schultz Grafisk A/S
ISSN 1395-5241
ISSN elektronisk 1601-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1003.pdf>

Publicering på dansk

For lidt over 2 år siden kom jeg på denne plads med en opfordring til forskerne om at tænke på en parallelpublikation på dansk til ”miljø og sundhed”, når de havde publiceret i et internationalt tidsskrift. I de forløbne godt 2 år har bladet kunnet bringe mange gode artikler, således også i dette nummer, hvor Holtermann et al beskriver resultaterne fra 3 artikler publiceret i internationale tidsskrifter.

Lejlighedsvis har der på opfordring været bragt autoreferater af ph.d. afhandlinger. Gennem et årstid er ph.d. studerende imidlertid blevet opfordret til at skrive en artikel til ”miljø og sundhed”, når deres afhandling var publiceret. Begrundelsen herfor var et ønske om at udbrede kendskabet til resultaterne af deres forskning til en bredere kreds af interessenter.

Ph.d. afhandlinger bygger på artikler, publiceret i internationale tidsskrifter. Selve afhandlingen skrives på engelsk og ph.d. forelæsningen foregår på engelsk. Det er, som det skal være.

Det er nødvendigt for danske forskere at være internationalt orienterede, hvis de skal klare sig i den internationale konkurrence. Og de klarer sig godt.

Ifølge Forskningsbarometer 2010, netop udgivet af Forsknings- og Innovationsstyrelsen som led i aftalen om globaliseringspuljen fra 2006, ligger den videnskabelige kvalitet af dansk forskning i den høje ende internationalt, målt ved bl.a. antal af publiceringer. Desuden ses en positiv udvikling i det seneste år med hensyn til at tiltrække midler i international konkurrence.

Er det så lykkedes at bringe nogle miljømedicinske ”ph.d. artikler” i det forløbne år? Ja, 5 artikler, heraf 3 i aktuelle nummer, må siges at være en flot start.

Stor tak og god jul til alle, der har bidraget med artikler til bladet i det forløbne år.

God jul til læserne og på gensyn i 2011.

Hilde Balling

Arbejdskrav, fysisk aktivitet i fritiden og kondital

Af *Andreas Holtermann*¹, *Ole Steen Mortensen*^{1,2}, *Hermann Burr*¹, *Karen Søgaard*³,
*Finn Gyntelberg*², *Poul Suadicani*²

Introduktion

Der er stærk evidens for at fysisk aktivitet i fritiden virker forebyggende over for udvikling af hjerte-kar-sygdomme og sænker dødeligheden (1-4). Derimod er betydningen af fysisk aktivitet på arbejdet for hjerte-kar-sygdomme stadig uafklaret og kun studeret i begrænset omfang (5). Tidligere studier indikerer, at hårdt fysisk arbejde kan inducere et varigt stress på hjerte-kar-systemet og dermed medføre en øget risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdom (6), hvilket står i skarp kontrast til de positive effekter ved fysisk aktivitet i fritiden (7). De internationale anbefalinger om fysisk aktivitet skelner ikke mellem arbejde og fritid og påpeger, at man som minimum bør være moderat fysisk aktiv i mindst 30 minutter hver dag (8). Personer med hårdt fysisk arbejde mange timer per dag opfylder således til fulde de internationale anbefalinger for fysisk aktivitet. Det har derfor længe været antaget, at personer, der er meget fysisk aktive på arbejde, bør slappe af i fritiden. Faktisk er det blevet antydet, at det kan være sundhedsskadeligt at være fysisk aktiv i fritiden, hvis man er meget fysisk aktiv i sit arbejde (6). Vi har derfor undersøgt, om personer med hårdt fysisk arbejde bør anbefales at være yderligere fysisk aktive i deres fritid.

Konditallet, målt som den maksimale iltoptagelse per kg kropsvægt per minut, er en veldokumenteret stærk prædikator for risikoen for hjerte-kar-sygdom og død af alle årsager (9-12). Yderligere har konditallet over flere årtier været anset for at være en afgørende individuel ressource for ikke bare at være i stand til at udføre et hårdt fysisk arbejde (13, 14), men også for at klare belastningen helbredsmæssigt. Det er nemlig vist, at belastningen af hjerte og blodkar ved en given fysisk arbejdsopgave er afhængig af konditallet (7). Forskere anbefaler, at belastningen af kroppen højst udgør 1/3 af ens kondital (eller maksimale puls) - henover en arbejdsdag (15), og konditallet antages at være afgørende for, hvor hårdt kroppen belastes af at have et hårdt fysisk arbejde (7). Blandt personer med hårdt fysisk arbejde må man derfor antage, at de med et lavt kondital har højere risiko for at dø af iskæmiske hjerte-kar-sygdomme end personer med et højt kondital. Vi har i en række studier undersøgt denne antagelse.

De negative helbredskonsekvenser af at arbejde mange timer per uge har fået øget interesse gennem det sidste tiår. Det er kendt, at mænd, der arbejder mange timer per uge, har en forøget risiko for hjerte-kar-sygdom, inklusive øget dødelighed af hjerte-kar-sygdom (16,17), hypertension (18) og diabetes (19). Da arbejdstiden i mange lande er stigende og flere lande ikke har regulering af arbejdstiden (f.eks. USA), er det af stor interesse for samfundet og det enkelte individ at undersøge faktorer, der virker beskyttende mod de negative effekter af at arbejde mange timer per uge. Den fysiologiske forklaring på at lange arbejdsdage øger risikoen for hjerte-kar-sygdom kan være en øget sympatikus (stress-relateret) aktivering, der blandt andet forårsager øget puls og blodtryk i de timer, hvor man arbejder (20-22).

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø

² The Copenhagen Male Study
Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling
Bispebjerg Hospital

³ Institut for Idræt og Biomekanik
Syddansk Universitet

Personer, der arbejder mange timer om ugen, har således en øget sandsynlighed for at have forhøjet puls og blodtryk flere timer i døgnet end personer, der arbejder få timer. Fordi et forhøjet døgnblodtryk er en betydelig prædiktor for kardiovaskulær sygdom (23), må man forvente, at personer, der arbejder mange timer om ugen, har en forhøjet risiko for hjerte-kar-sygdom. Som tidligere nævnt antager man, at konditallet er en betydningsfuld individuel modificerende faktor for hvordan man håndterer høje krav i arbejdet (15). Det er tidligere vist, at personer med højt kondital har et relativt lavere fysiologisk stress under et givet arbejde (24) og en bedre evne til restitution (25) i forhold til personer med lavt kondital. Vi har derfor undersøgt, om mænd, der arbejder mange timer om ugen (mere end 45 timer), har øget risiko for at dø af hjerte-kar-sygdom, hvis de har et lavt kondital.

Metode

Analyserne blev lavet i Copenhagen Male Study, der blev gennemført i 1970/1971 på ca. 5.000 midaldrende mænd, rekrutteret fra 14 større virksomheder i København (bl.a. vejarbejde, jernbane, post, bank og medicinalindustri). Undersøgelsen omfatter spørgeskema-besvarelser og fysiologiske målinger (bl.a. blodtryk og fysisk fitness). Det oprindelige formål med kohorten var at undersøge, hvad fysisk aktivitet i arbejde og fritid samt konditallet betyder for risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom. Disse mænd blev så fulgt op i Dødsårsagsregisteret over 30 år. Mænd med hjerte-kar-sygdomme ved udgangspunktet (1970/1971) blev udeladt fra analyserne.

Måling af fysisk aktivitet i arbejde

Fysisk aktivitet i arbejde blev målt med 2 spørgsmål. Det ene spørgsmål var: Er det legemlige arbejde, De udfører af en sådan art, at De regelmæssigt kommer til at svede deraf? Med svarkategorier: Ofte [score 3], nogle gange [score 2], sjældent/aldrig [score 1]. Det andet spørgsmål er et almindeligt anvendt spørgsmål udviklet af Saltin og Grimby (26) for at måle fysisk aktivitet i arbejde. Forsøgs-

personerne skulle vælge mellem følgende 4 grupper:

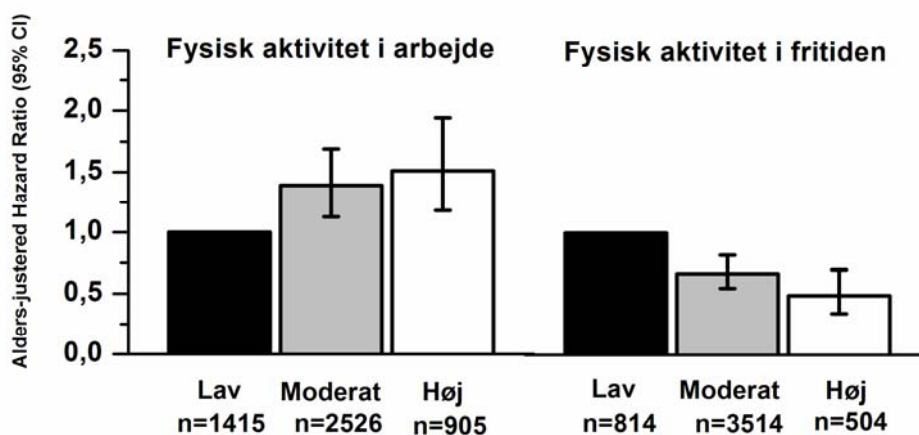
- Gr.1 De sidder for det meste ned og går ikke ret meget omkring på Deres arbejdsplads [score 1]
- Gr.2 De går en hel del omkring på Deres arbejdsplads uden at skulle slæbe på tungen [score 2]
- Gr.3 De går for det meste, og De må ofte gå op af trapper og løfte forskellige ting [score 3]
- Gr.4 De har tungt legemligt arbejde. De løfter tunge ting og anstrenger Dem fysisk [score 3]

Kategoriseringen af fysisk aktivitet i arbejde blev så defineret ud fra den samlede score på de 2 spørgsmål: Lav: score 2, Moderat: score 3 & 4, Høj: score 5 & 6.

Måling af fysisk aktivitet i fritiden

Et almindeligt anvendt spørgsmål udviklet af Saltin og Grimby (26) blev brugt til at måle fysisk aktivitet i fritiden. Forsøgspersonerne skulle vælge mellem følgende 4 grupper:

- Gr.1 De sidder som regel og læser, ser fjernsyn, går i biografen og tilbringer for det meste fritiden med stillesiddende sysler.
- Gr.2 De går en tur, kører lidt på cykel, eller er i legemlig aktivitet i mindst 4 timer om ugen. Eks. lettere havearbejde, fritidsbyggeri, bordtennis, bowling.
- Gr.3 De er aktiv idrætsudøver, løber, svømmer, spiller tennis eller badminton dog i mindst 3 timer ugentlig. Udfører De hyppigt tungt havearbejde, hører De også til i denne gruppe.
- Gr.4 De driver konkurrenceidræt, enten svømmer eller spiller fodbold, håndbold eller løber lange distancer regelmæssigt flere gange om ugen.



Figur 1. Fysisk aktivitet i arbejde og fritid som prædiktorer for iskæmisk hjerte-kar-sygdom fra 1970/1971 til 2001. Analyserne er kun justeret for alder.

På grund af at meget få mænd tilhørte gruppe 4, blev gruppe 3 og 4 slået sammen i analyserne. Kategoriseringen af fysisk aktivitet i fritiden blev dermed defineret på følgende måde: Lav: gruppe 1, Moderat: gruppe 2, Høj: gruppe 3 og 4

Måling af konditallet.

Konditallet (ml/kg/min^1) blev estimeret ved en cykeltest, hvor personens puls måles ved en given belastning (ved 100, 150 eller 200 watt afhængig af alder og vægt af forsøgsperson) efter 5 minutters cykling (27). Estimeringen af konditallet foregår med Åstrands nomogram (28). Lavt kondital blev defineret som kondital lavere end 27 ml/kg/min^1 , moderat kondital blev defineret som kondital mellem $27\text{-}38 \text{ ml/kg/min}^1$, højt kondital blev defineret som kondital højere end 39 ml/kg/min^1 .

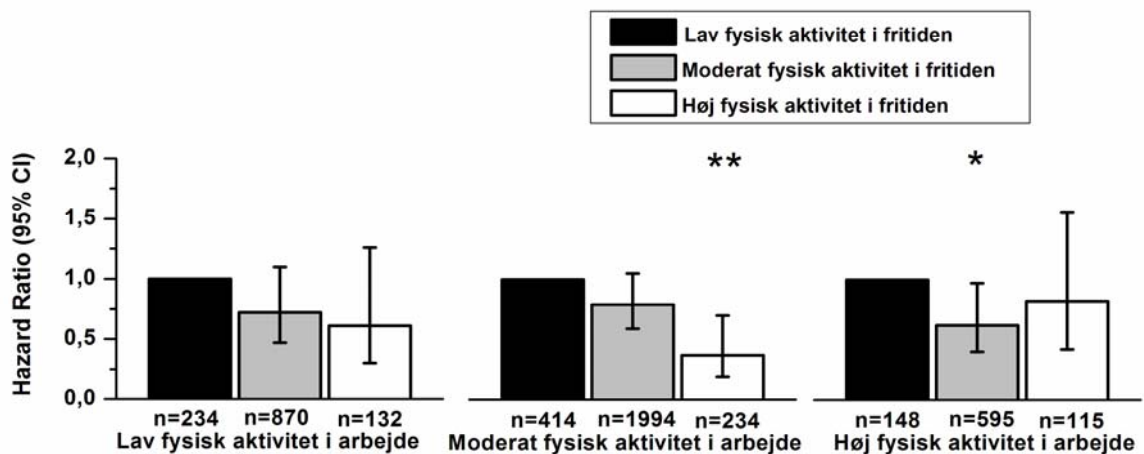
Resultater

Bør personer med hårdt fysisk arbejde være fysisk aktive i fritiden?

Formålet med dette studie var, at undersøge effekten af fysisk aktivitet i fritiden på dødelighed af iskæmisk hjerte-kar-sygdom og dødelighed af alle årsager blandt personer med hårdt fysisk arbejde. Overlevelsesanalyser af

de ca. 5.000 midaldrende mænd i Copenhagen Male Study viste, at mænd med høje fysiske krav i arbejdet havde en aldersjusteret fordoblet risiko for at dø af iskæmisk hjerte-kar-sygdom i forhold til mænd med lave fysiske krav i arbejdet. Vores analyser viste også, at mænd med høj fysisk aktivitet i fritiden – sammenlignet med mænd med lav fysisk aktivitet i fritiden – har en aldersjusteret halveret risiko for at dø af iskæmisk hjerte-kar-sygdom (se figur 1). Resultaterne for risiko for død af alle årsager viste det samme mønster som for død af iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Forskellen på sundhedseffekten af fysisk aktivitet i fritid og arbejde kan skyldes en række faktorer (kvalitetsforskelle på aktiviteten (f.eks. i intensitet og type af bevægelser), restitution og psykosociale faktorer etc.), men dette er fortsat uafklaret.

Vi fandt også ud af, at lav fysisk aktivitet i fritiden øger risikoen for hjertekardød, uafhængigt af hvor fysisk aktiv man er på arbejdet (se figur 2). Resultaterne for død af alle årsager gik i den samme retning som for død af iskæmisk hjerte-kar-sygdom.



Figur 2. Fysisk aktivitet i fritiden (1970/1971) og risiko for iskæmisk hjerte-karsygdom fra 1970/1971 til 2001 i forhold til fysisk aktivitet i arbejde. Analyserne er justeret for alder, BMI, blodtryk, behandling for diabetes og hypertension, rygning, alkohol og social klasse. *p <0.05, **p <0.01.

Hårdt fysisk arbejde og fysisk aktivitet i fritiden: Konklusion

Hårdt fysisk arbejde fordobler risikoen både for at dø af iskæmisk hjerte-kar-sygdom og af alle årsager. Høj fysisk aktivitet i fritiden halverer risikoen for at dø af iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Det er tilmed sådan, at fysisk aktivitet i fritiden sænker risikoen for alle lønmodtagere, uanset om de er meget, middel eller lavt fysisk aktive. Man kan således anbefale personer med høje fysiske krav i arbejdet at være moderat fysisk aktive i fritiden.

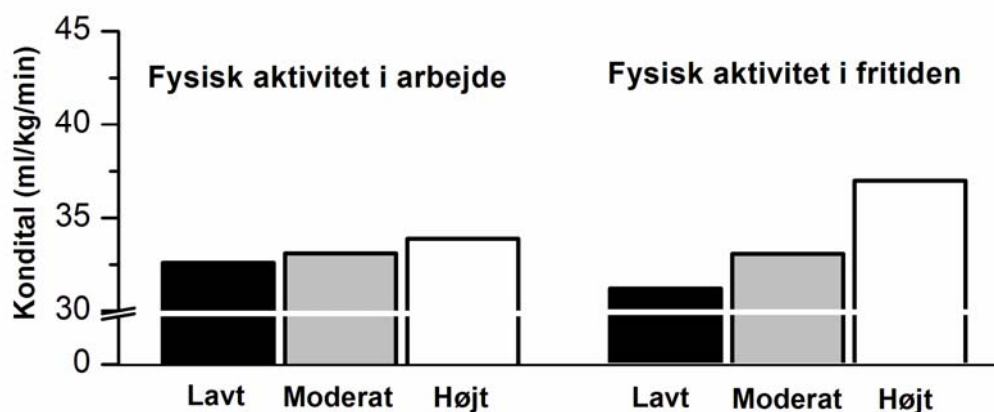
De nærmere resultater fra artiklen (29) kan downloades gratis på tidsskriftets hjemmeside: http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1357

Kan et højt kondital beskytte personer med hårdt fysisk arbejde?

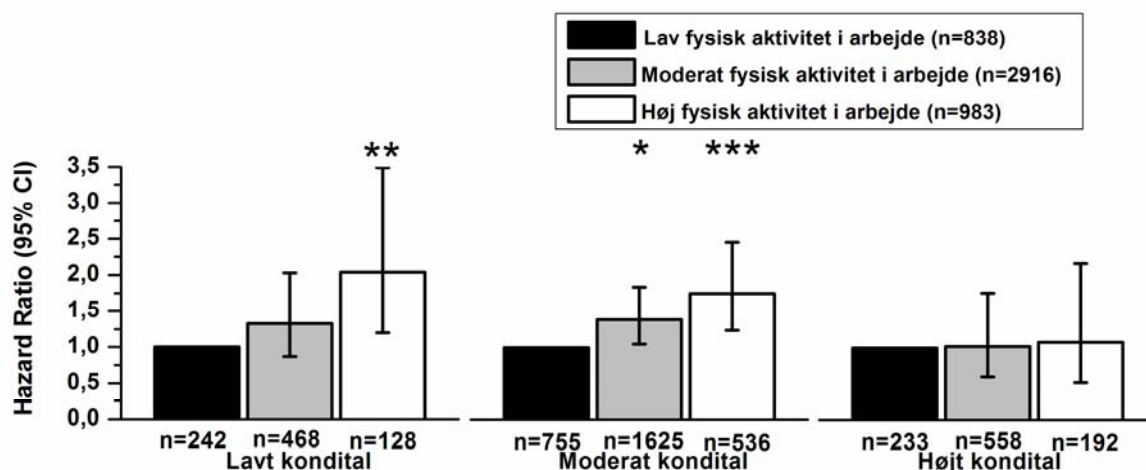
Som vi skrev i indledningen, så er det almindelig anerkendt, at høj fysisk fitness anses for at være afgørende for, om kroppen kan holde til at udføre hårdt fysisk arbejde (7). I undersøgelsen, som vi lige har omtalt, viste vi, at mænd med høje fysiske krav i arbejdet - i for-

hold til mænd med lave krav - havde en fordoblet risiko for at dø af iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Formålet med studiet var derfor at undersøge, om dårlig kondition var særligt farlig for dem, der havde høj fysisk aktivitet på arbejdet.

Vi fulgte også i dette studie dødeligheden i 30 år blandt de ca. 5.000 midaldrende mænd i Copenhagen Male Study i 1970/1971. Vi fandt, at mænd med et kondital højere end 39 ml/kg/min¹ - i forhold til mænd med lav kondition (kondital lavere end 27 ml/kg/min¹) - har en halveret risiko for at dø tidligt af iskæmisk hjerte-kar-sygdom og 40 % reduceret risiko for død af alle årsager. Vi fandt også, at mænd med høj fysisk aktivitet i arbejdet ikke havde et bedre kondital sammenlignet med mænd med lav fysisk aktivitet i arbejdet (figur 3). Derimod er der tydeligt sammenhæng mellem fysisk aktivitet i fritiden og kondital. Det er vigtigt at påpege, at målingerne af fysisk aktivitet i arbejde og fritid og fysisk fitness er gennemført på samme tidspunkt (1970/1971), så man kan ikke slutte, at der er en årsags-sammenhæng mellem fysisk aktivitet i arbejde



Figur 3. Fysisk aktivitet på arbejde vs. fritid og kondital (ml/kg/min¹) i 1970/1971.



Figur 4. Fysisk aktivitet i arbejde og risiko for iskæmisk hjerte-kar-sygdom fra 1970/1971 til 2001 i forhold til fysisk fitness. Kondital lavere end 27 ml/kg/min¹, kondital mellem 27 og 38 ml/kg/min¹, kondital højere end 39 ml/kg/min¹. Analyserne er justeret for alder, BMI, blodtryk, behandling for diabetes og hypertension, rygning og alkohol. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

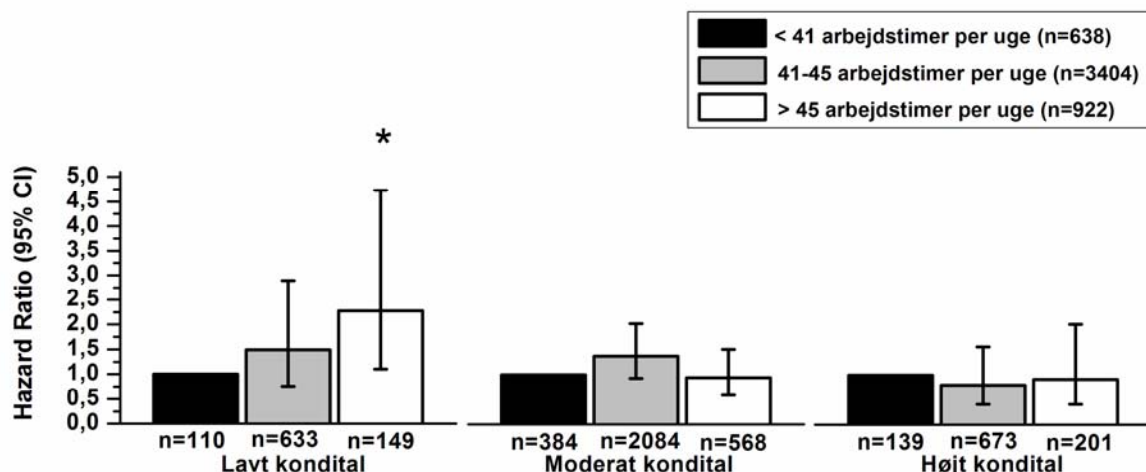
vs. fritid og kondital. Resultatet kunne dog antyde, at høj fysisk aktivitet i arbejdet ikke øger konditallet i samme grad som fysisk aktivitet i fritiden.

Vi fandt, at blandt mænd med lavere kondital end 38 ml/kg/min¹, indebærer høje fysiske arbejdskrav - sammenlignet med lave krav - en betydelig forøget risiko for at dø tidligt af iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Derimod har mænd med højt kondital (højere end 39 ml/

kg/min¹) der har hårdt fysisk arbejde - sammenlignet med dem, der har lave fysiske krav i arbejde - ikke en øget risiko for at dø tidligt af iskæmisk hjerte-kar-sygdom (figur 4).

Hårdt fysisk arbejde og kondital: Konklusion

Konditallet er en meget stærk risikofaktor for tidlig død af hjerte-kar-sygdomme. Mænd med hårdt fysisk arbejde, der har en god kondition



Figur 5. Antal arbejdstimer per uge og risiko for iskæmisk hjerte-kar-sygdom fra 1970/1971 til 2001 i forhold til kondital. Lavt kondital er defineret som lavere end 27 ml/kg/min¹, moderat kondital er defineret som mellem 27 og 38 ml/kg/min¹ og højt kondital er defineret som højere end 39 ml/kg/min¹. Analyserne var justeret for alder, BMI, blodtryk, behandling for diabetes og hypertension, rygning, alkohol, social klasse og fysisk aktivitet i arbejde (stillesiddende eller hårdt fysisk arbejde). *p < 0.05.

og som er fysisk aktive i deres fritid, er ikke i risiko for at dø tidligt, hverken af alle årsager eller af hjerte-kar-sygdom. Det er meget tænkeligt, at mænd med høje fysiske arbejdskrav vil mindske deres risiko, hvis de forbedrer deres kondition. Kondition kan hurtigt forbedres ved konditionstræning. Sundhedskampanjer bør derfor også rettes mod disse personer.

De nærmere resultater fra artiklen (30) kan downloades gratis på tidsskriftets hjemmeside: http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=2913

Bør personer med mange arbejdstimer per uge have et højt kondital?

Et højt kondital spiller således en betydelig rolle for risikoen for at dø tidligt af iskæmisk hjerte-kar-sygdom ved hårdt fysisk arbejde. Hvis man arbejder mange timer om ugen, er et højt kondital måske af endnu større betydning. I dette studie var formålet, at undersøge betydningen af fysisk fitness for risikoen for tidlig død af iskæmisk hjerte-kar-sygdom i forbindelse med at arbejde mange timer om ugen (mere end 45 timer).

De vigtigste resultater fra dette studie af de ca. 5.000 midaldrende mænd i Copenhagen Male Study (31) er vist i figur 5. Blandt mænd med kondital lavere end 27 ml/kg/min¹ var risikoen for at dø tidligt af iskæmisk hjerte-kar-sygdom mere end fordoblet, hvis man arbejdede mere end 45 timer om ugen, sammenlignet med dem, der arbejdede mindre end 40 timer om ugen. Derimod havde mænd med kondital højere end 39 ml/kg/min¹, sammenlignet med dem, der arbejdede mindre end 40 timer om ugen, ikke en tilsvarende forøget risiko for at dø tidligt af iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Udover at være justeret for klassiske risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom var analyserne kontrolleret for arbejdets art (stillesiddende eller hårdt fysisk arbejde), så resultaterne kan antages at gælde uafhængig af type arbejde.

Arbejdstimer og kondital: Konklusion:

Mænd, der arbejder mere end 45 timer om ugen, har en betydelig forøget risiko for at dø tidligt af iskæmisk hjerte-kar-sygdom, hvis de har et lavt kondital, men ikke, hvis de har et højt kondital. Et højt kondital ser således ud til at være afgørende for at man kan have lange arbejdstider uden at øge risikoen for tidlig død.

Opsummering af hovedresultaterne fra de tre studier

- Personer med hårdt fysisk arbejde har en fordoblet risiko for at dø af iskæmisk hjerte-kar-sygdom i forhold til personer, der ikke har fysisk krævende arbejde.
- Uanset fysiske krav i arbejdet reduceres risikoen for at dø af iskæmisk hjerte-kar-sygdom betydeligt, hvis man er fysisk aktiv i fritiden. Personer med høje fysiske krav i arbejdet bør derfor anbefales at være moderat fysisk aktive i fritiden.
- Personer med højt kondital har en halveret risiko for at dø af iskæmisk hjerte-kar-sygdom i forhold til personer, der har et lavt kondital.
- Hårdt fysisk arbejde fordobler kun risikoen for at dø tidligt af iskæmisk hjerte-kar-sygdom, hvis du har lavt kondital.
- Lange arbejdsuger fordobler kun risikoen for at dø tidligt af iskæmisk hjerte-kar-sygdom, hvis du har lavt kondital..

Fremtidige studier bør gennemføres for at undersøge, om resultaterne fra disse studier kan genfindes i andre kohorter, og om de også gælder for kvinder.

Yderligere information:

Andreas Holtermann

aho@arbejdsmiljoforskning.dk

Referencer

1. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *The Lancet* 1998;351:1603-8.
2. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007;167:2453-60.
3. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Koskenvuo M. Relationship of leisure-time physical activity and mortality: The Finnish twin cohort. *JAMA* 1998;279:440-4.
4. Morris JN, Clayton DG, Everitt MG, Semmence AM, Burgess EH. Exercise in leisure time: coronary attack and death rates. *Br Heart J* 1990;63:325-34.
5. Krause N. Physical activity and cardiovascular mortality - disentangling the roles of work, fitness, and leisure. *Scand J Work Environ Health* 2010;36:349-55.
6. Krause N, Brand RJ, Kaplan GA, Kauhanen J, Malla S, Tuomainen T-P, et al. Occupational physical activity, energy expenditure and 11-year progression of carotid atherosclerosis. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:405-24.
7. Ilmarinen J. Work and Cardiovascular Health: Viewpoint of occupational physiology. *Ann Med* 1989;209-14.
8. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2007;39:1423-34.
9. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996; 276:205-10.
10. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical-fitness and all-cause mortality - a prospective-study of healthy-men and women. *JAMA* 1989;262:2395-2401.
11. Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J, Thaulow E, Sandvik L, Erikssen J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *The Lancet* 1998;352:759-62.
12. Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Physical-fitness or physical-activity as a predictor of ischemic-heart-disease - A 17-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *J Intern Med* 1992;232:471-9.

-
13. Brody S, Lardy HA. Bioenergetics and Growth. *J Phys Chem* 1946;50:168-9.
 14. Ilmarinen J, Vouhevaara V, Korhonen O, Nygård CH, Hakola T, Suvanto S. Changes in maximal cardiorespiratory capacity among aging municipal employees. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:99-109.
 15. Ilmarinen J. Physical load on the cardiovascular system in different work tasks. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:403-8.
 16. Buell P, Breslow L. Mortality from coronary heart disease in California men who work long hours. *J Chronic Disorders* 1960;11:615-26.
 17. Nylén L, Voss M, Floderus B. Mortality among women and men relative to unemployment, part time work, overtime work, and extra work: a study based on data from the Swedish twin registry. *Occup Environ Med* 2001;58:52-7.
 18. Yang H, Schnall PL, Jauregui M, Su TC, Baker D. Work hours and self-reported hypertension among working people in California. *Hypertension* 2006;48:744-50.
 19. Nakanishi N, Nishina K, Yoshida H, Matsuo Y, Nagano K, Nakamura K, et al. Hours of work and the risk of developing impaired fasting glucose or type 2 diabetes mellitus in Japanese male office workers. *Occup Environ Med* 2001;58:569-74.
 20. Hayashi T, Kobayashi Y, Yamaoka K, Yano E. Effect of overtime work on 24-hour ambulatory blood pressure. *J Occup Environ Med* 1996;38:1007-11.
 21. Kageyama T, Nishikido N, Kobayashi T, Kurokawa Y, Kabuto M. Commuting, overtime, and cardiac autonomic activity in Tokyo. *The Lancet* 1997;350:639.
 22. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Blood-pressure during normal daily activities, sleep, and exercise - Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 1982;247:992-6.
 23. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7.030 individuals. *J Hypertens* 2007;25:1554-64.
 24. Aminoff T, Smolander J, Korhonen O, Louhevaara V. Prediction of acceptable physical work loads based on responses to prolonged arm and leg exercise. *Ergonomics* 1998;41:109-20.
 25. Tomlin DL, Wenger HA. The relationship between aerobic fitness and recovery from high intensity intermittent exercise. *Sports Medicine* 2001;31:1-11.
 26. Saltin B, Grimby G. Physiological analysis of middle-aged and old former athletes: comparison with still active athletes of the same ages. *Circulation* 1968;38:1104-15.
 27. Gyntelberg F. Physical fitness and coronary heart-disease male residents in Copenhagen aged 40-59. *Dan Med Bull* 1973;20:1-4.
 28. Åstrand P-O, Rodahl K. Textbook of work physiology. Physiological bases of exercise. New York: McGraw-Hill Book Company, 1986.
 29. Holtermann A, Mortensen OS, Burr H, Søgaard K, Gyntelberg F, Suadicani P. The interplay between physical activity at work and during leisure time - risk of ischemic heart disease and all-cause mortality in middle-aged Caucasian men. *Scand J Work Environ Health* 2009;35:466-74.
 30. Holtermann A, Mortensen OS, Burr H, Søgaard K, Gyntelberg F, Suadicani P. Physical demands at work, physical fitness, and 30-year ischaemic heart disease and all-cause mortality in The Copenhagen Male Study. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36(5):357-65.
 31. Holtermann A, Mortensen OS, Burr H, Søgaard K, Gyntelberg F, Suadicani P. Long work hours and physical fitness - 30 year risk of ischemic heart disease and all-cause mortality among middle-aged Caucasian men. *Heart* 2010;96(20):1638-44.
-

Partikelkilder i indeklimaet - luftvejssymptomer, lungefunktion og atopiske markører, et ph.d. projekt

Af Lars-Georg Hersoug, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed

Baggrund og formål

Formålet med studiet var at undersøge associationerne mellem eksponering for partikelkilder i hjemmet, luftvejssymptomer og objektive målinger af lungefunktion, atopi og fraktionen af nitrogenoxid (FeNO) i udåndingsluften. Samt at undersøge, om der var en dosisafhængig effekt af at have nul, en eller to kopier af de aktive alleler af GST-gener på symptomer og objektive markører for luftvejs sygdomme.

Endvidere at undersøge, om genetiske variationer i GSTM1 og GSTT1 gener var associeret med prævalensen af luftvejssymptomer eller objektive mål for lungefunktion, FeNO og atopi.

Desuden at undersøge, om eventuelle effekter af eksponering for partikelkilder modificeres af GST-varianterne.

Efter indleveringen af afhandlingen blev det besluttet at udvide undersøgelsen med GSTP1-varianten, som også er blevet analyseret.

Partikelkilder i indeklimaet

Vores helbred påvirkes af et komplekst samspil mellem livsstil, miljø, arv og alder (1). Udsættelse for udendørs luftforurening er en velkendt risikofaktor for luftvejssygdomme og hjertekar-sygdomme (2). Tilstedeværelse af forbrændingsprodukter i indeklimaet medfører udsættelse for en kompleks blanding af partikler og gasser med varierende fysiske og kemiske egenskaber. I mange underudviklede lande er indeluften så forurenede på grund af afbrænding af kul og andet organisk materiale til opvarmning, madlavning og rygning, at det resulterer i alvorlige helbredseffekter (3). I Danmark og

andre vestlige lande er vi ikke så massivt eksponeret, men til gengæld opholder vi os mellem 80-90 % af tiden inden døre, og samtidigt er vores huse blevet stadig tættere for at spare på energi til opvarmning.

De forureningskilder, der er i indeklimaet, kan derfor have en potentielt større betydning for helbred og luftvejssymptomer end før i tiden. I hjemmene er forbrændingskilder den primære årsag til forurening, specielt tobaksrygning, brug af brændeovne, stearinlys og gas til madlavning. Derudover er der en række faktorer, som har betydning for effekten, bl.a. hvor hyppigt man udsættes, boligens størrelse, ventilationen og antallet af beboere.

Partikler kan inducere dannelse af reaktive ilt radikaler (Reactive Oxygen Species (ROS)) i luftvejene (se faktaboks 1).

Forbrændingspartikler er sammensat af en kerne af kulstof, som er dækket af et lag af kemikalier, metaller, nitrater, sulfater, organiske hydrokarboner og polycykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), hvoraf nogle er kræftfremkaldende (4). De partikelkomponenter, der bidrager mest til de toksiske egenskaber hos partikler, og som er ansvarlig for dannelsen af ROS, er overgangsmetallerne og organiske kemiske forbindelser, der kan indgå i såkaldt redox-cycling (5;6). Overgangsmetallerne er jern, kobber, vanadium, krom, nikkel og kobolt og er ansvarlige for at omdanne brintoverilte (H_2O_2) til hydroxyl-radikal ($\bullet OH$).

Man ved ikke så meget om hvilke partikelsammensætninger og hvilke koncentrationer af partikler inden døre, der giver helbredseffekter. Testkammerforsøg har vist, at stearinlys, der brænder med en rolig flamme, afgiver

Der er mange måder, hvorpå partikler inducerer ROS i luftvejene, bl.a.:

- Partiklerne, som indeholder overgangsmetaller som jern, kobber, vanadium, krom, nikkel og kobolt, kan ved reaktion med brintoverilte (Fentonreaktion) forårsage dannelse af ROS.
- Hvis partiklerne indeholder PAHer eller quinoner kan der dannes ROS ved redox-cycling.
- Partiklernes overflade: små partikler danner mere ROS end større partikler.

Fenton reaction: $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \bullet\text{OH} + \text{OH}^-$

Hydroxylradikalen ($\bullet\text{OH}$) er den mest reaktive af iltradikalerne.

Faktaboks 1

partikler med størrelser mellem 0,01-0,3 μm i koncentrationer på 0,3 – 4,2 mg/m^3 (7;8). Brændeovne afgiver flest partikler med størrelser mellem 0,15 – 0,4 μm , og næsten ingen partikler er større end 1 μm . Brug af brændeovne har resulteret i indendørs koncentrationer af $\text{PM}_{2,5}$ mellem 7 - 91 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (9).

Indeklimaet og luftvejssygdomme

Prævalensen af luftvejssygdomme som høfeber og astma er steget igennem de seneste 30-40 år i både industrialiserede og ikke industrialiserede lande, uden at man kender årsagerne til disse stigninger. Høfeber og astma forårsages af et komplekst samspil mellem gener og miljø, men den korte tid denne stigning er sket i udelukker genetiske årsager, hvorimod ændringer i livsstil eller ændrede udsættelser for miljøfaktorer er de mest sandsynlige årsager (10). En miljøfaktor, som kunne have betydning, kunne være udsættelse for partikler i indemiljøet.

Mange forskellige mekanismer er medvirkende til de helbredseffekter, som partikler i forurennet luft giver. Der er eksperimentelle holdpunkter for, at lokal og systemisk inflammation, cytokin- og chemokinproduktion, aktivering af knoglemarv, dannelse af frie iltradikaler i lungerne, stimulation af irritantreceptorer samt ændringer af nøglezymer i cellerne bidrager til disse helbredseffekter (11;12).

Forbrændingspartikler fra brug af brændeovne og stearinlys, madlavning og partikler fra rygning er de partikelkilder, der i væsentligst grad forurener indeklimaet (13-15). Det er velkendt, at egen rygning har mange negative helbredseffekter. Vores viden om helbredseffekter af passiv rygning er mere beskedent, men hos både børn og voksne er udsættelse for passiv rygning associeret med øget risiko for astma. Der tegner sig et lidt mere broget billede af helbredseffekter på luftvejene ved brug af brændeovne, idet en del studier viser ingen effekt, og næsten lige så mange studier viser øget risiko for effekter. To studier fra land-

distrikter viste derimod en beskyttende effekt af brug af brændeovn (16;17). Brug af stearinlys er en kilde til partikler i indeklimaet, men helbredseffekter heraf er ikke blevet afklaret.

Partikler kan inducere oksidativt stress i luftvejene

Eksponering for partikler medfører primært effekter på luftvejene og det kardiovaskulære system. Effekterne på luftvejene inkluderer induktion af inflammation, som kan medføre forværring af astma og kronisk bronkitis, luftvejsobstruktion og nedsat luftskifte. I lungerne kan inhalation af f.eks. ozon, cigaretrøg eller andre kemikalier samt partikler føre til eksponering for ROS.

Inflammation og dannelse af ROS er samtidig en del af kroppens og immunsystemets generelle forsvarsmekanisme mod f.eks. mikroorganismer. Celler som epitelceller og immunceller som makrofager, neutrofile, eosinofile og monocytter kan selv danne ROS til forsvar, og disse celler kan induceres til at danne ROS ved eksponering for partikler. Den inflammatoriske effekt af partiklerne er afhængig af deres evne til at danne ROS (se faktaboks 1). Desuden fungerer ROS også som mediatorer i forskellige former for signalering i cellerne (18).

Til at beskytte sig selv mod oksidativt stress har cellerne et højt niveau af enzymatiske og ikke-enzymatiske antioksidanter. De mest almindelige ikke-enzymatiske antioksidanter er vitamin C, vitamin E, β -caroten, flavonoider m.m. De mest almindelige antioksidante enzymer er catalase, glutathion S-transferase, hæm oxygenase, superoxid dismutase og thioredoxin (19). Mange antioksidante enzymer bruger stoffet glutathion (GSH) som hydrogendonor (18), hvorfor GSH spiller en stor rolle for lungernes antioksidante forsvar (20). I situationer med oksidativt stress og med et højt niveau af ROS kan de cellulære depoter af GSH komme under pres og føre til akkumulation af glutathiondisulfid (GSSG), som er reaktionsproduktet mellem ROS og GSH, katalyseret af de antioksidante enzymer.

Under oksidativt stress vil ratioen GSH/GSSG være lille.

Genetiske varianter kan resultere i forskellig følsomhed over for risikofaktorer. Ved at opdele befolkningen i forhold til deres genetiske baggrund, således at de enten har en høj eller lav følsomhed, kan man udnytte det til at identificere potentielle risikofaktorer. Blandt personer med genpolymorfier (genvarianter), der gør dem mere følsomme, vil der være en større sandsynlighed for at identificere effekter af risikofaktorer.

Glutation S-transferase enzymer (GSTs) kodes af gener med polymorfier, hvor man mener, at man kan dele populationen op i følsomme eller ikke følsomme individer. GST-generne spiller en vigtig rolle i luftvejenes forsvar mod oksidativt stress og frie iltradikaler (Reaktive Oxygen Species (ROS)).

Der er fire forskellige GST-enzymfamilier hos mennesker, hvor tre er repræsenteret i lungerne (GSTM1, GSTP1 og GSTT1). Ved polymorfierne i generne GSTM1 og GSTT1 er der hyppige varianter, som koder for inaktive enzymer. Ved GSTP1 er der en hyppig variant med nedsat enzymaktivitet. Hypotese: Personer med inaktive enzymer eller med nedsat enzymaktivitet vil være mere følsomme over for udsættelse for partikelkilder.

GST-enzymerne katalyserer detoksifikationsreaktioner af stoffer, som primært har elektrofile eller lipofile egenskaber som ROS, toksiner og fremmedstoffer, der konjugeres med GSH, hvorved de nemmere kan udskilles fra kroppen. De forskellige GST-klasser er aktive over for en bred palet af stoffer, og de har gensidige substratoverlap. De er desuden repræsenteret i cytosol, mitokondrier og i mikrosomale kompartments.

Forskellige GST-genotyper har været undersøgt i relation til astma, men resultaterne har været modstridende (21;22). Blandt andet har man fundet, at de, der var bærer af den defekte variant af GSTT1-genotypen, havde et årligt

lungefunktionstab, der var større end hos de, der var bærere af funktionelle varianter, men denne association er kun fundet hos mænd (22). I GSTM1 og GSTP1 blev der ikke fundet nogen association til nedsat lungefunktion (23).

Metoder

Studiet er baseret på data fra et stort populationsbaseret tværnsnitsstudie (Helbred2006-studiet). Studiets undersøgelsesprogram blev gennemført fra juni 2006 til juni 2008. I alt 3.471 personer (deltagelsesprocenten var: 43,8 %) i alderen 18-69 år med bopæl i 11 kommuner i den vestlige del af København blev inkluderet i undersøgelsen. Oplysninger om udsættelse for partikelkilder i eget hjem og symptomer fra øvre og nedre luftveje blev indsamlet med spørgeskema. Lungefunktion (spirometri) og (FeNO), som en markør for luftvejsinflammation, blev målt, og blodprøver blev analyseret for specifik IgE over for birk, græs, kat og en husstøvmide (*Dermaphagoides pteronyssinus*). Atopi blev defineret som mindst en positiv test (= 0,35 KU/l) for specifikke IgE. Desuden blev deltagernes genotype for tre polymorfier af henholdsvis GSTM1, GSTT1 og GSTP1 bestemt.

De statistiske analysemodeller, der blev anvendt, var logistiske eller lineære regressionsmodeller med justering for konfoundere.

Resultater

Selvrapporteret udsættelse for indendørs kilder til partikelforureninger er generelt almindelig. Udsættelse for passiv rygning blev rapporteret af 35,5 %, udsættelse for mindst 1 time dagligt blev rapporteret af 23,2 % og 11,8 % rapporterede udsættelse for mere end fem timer om dagen. Der var brændeovne i 28,5 % af hjemmene, og ud af dem brugte 36,7 % dem i syv dage om ugen i vinterperioden. I vinterperioden blev stearinlys anvendt af 91,4 %, og blandt disse brugte 33,6 % dem dagligt. Kun 5,8 % havde gaskomfur.

Selv om det ikke var et specifikt formål med afhandlingen at studere effekterne af egen rygning, så var effekterne så markante, at de kort vil blive omtalt. Rygning øgede signifikant risikoen for selvrapporteret hvæsende vejrtrækning og kronisk hoste, og risikoen blev større ved et øget tobaksforbrug. Der kunne derimod ikke påvises nogen øget risiko for astma blandt rygerne.

Rygning og tidligere rygning samt passiv rygning var associeret til et statistisk signifikant og dosisafhængigt fald i lungefunktionen, målt ved FEV1 % af forventet (FEV1 = Forceret Ekspiratorisk Volumen i det første sekund) efter justering for konfoundere (tabel 1).

Selvrapporteret udsættelse for passiv rygning i mere end fem timer per dag øgede signifikant risikoen for hvæsende vejrtrækning (Odds Ratio: OR=1,69; 95 % konfidensinterval: KI=1,24-2,30) og kronisk hoste (OR=1,57; 95% KI=1,12-2,20), hvorimod der ikke var nogen effekt på astma. Imidlertid var det spørgsmål, der var anvendt til at undersøge for passiv rygning, formuleret på en sådan måde, at det var vanskeligt at adskille egen rygning fra passiv rygning blandt rygerne. Effekten af passiv rygning kunne derfor være konfunderet af egen rygning. En måde at overkomme dette problem på, således at effekten af passiv rygning var ukonfunderet af egen rygning, var at stratificere data efter rygestatus. Af tabel 2 fremgår det, at der er en øget risiko for nedre luftvejssymptomer blandt aldrig-rygerne, selv om effekten er svagere end blandt rygerne, dog er den statistiske signifikans på grænsen af det signifikante. Effekten var dog ikke signifikant, når vi så på test for interaktion mellem rygestatus og passiv rygning: 'hvæsende vejrtrækning' P=0,124, 'hvæsende vejrtrækning uden forkølelse' P=0,683 og 'kronisk hoste' P=0,874.

Undersøgelser af luftvejseffekter af udsættelse for passiv rygning blandt voksne har vist varierende resultater.

Tabel 1. Associationer mellem indendørs kilder til partikler med lungefunktion (FEV1% af forventet)

Partikelkilder		FEV1/af forventet % (KI: 95%)*
Rygestatus	Aldrig	0,0 (reference)
	Tidligere	-2,44 (-3,62; -1,27)
	Lejlighedsvis	-2,88 (-5,71; -0,05)
	Ryger	-6,68 (-8,25; -5,12)
		P< 0,001/< 0,001‡
Udsættelse for passiv rygning (timer per dag)	Aldrig	0,0 (reference)
	½-1 time	1,37 (-0,21; 2,95)
	1-5 timer	-0,95 (-2,69; 0,73)
	≥ 5 timer	-3,67 (-5,52 ; -1,83)
		P< 0,001/< 0,001‡
Brug af brændeovn i vintersæsonen (dage per uge)	Ingen brændeovn	0,0 (reference)
	Sjældent	-0,14 (-2,50;2,21)
	1 dag	1,61 (-0,89;4,10)
	2-6 dage	0,17 (-1,65;1,99)
	7 dage	0,41 (-1,29;2,13)
		P=0,776/0,522‡
Brug af stearinlys i vintersæsonen (dage per uge)	Aldrig	0,0 (reference)
	1 dag	0,05 (-2,03;2,13)
	2-6 dage	1,49 (-0,40;3,39)
	7.dage	1,65 (-0,30;3,59)
		P=0,079/0,021‡
Komfurtype	Elektrisk	0,0 (reference)
	Gas	-1,50 (-3,63;0,62)
		P=0,166/0,166‡

‡ P værdi for likelihood ratio statistik χ^2 / P værdi for trend test.

*Model 1: Beta estimat beregnet ved linear regressionsanalyse justeret for: rygestatus, køn, alder, undersøgelsessæson, passiv rygning, brug af brændeovn, brug af stearinlys, komfurtype, body mass index (BMI), sociale faktorer, størrelsen af boligen, antal personer i boligen, og om der er dug på vinduerne om vinteren. OR = Odds ratio. KI = Konfidensinterval.

Selvrapporteret udsættelse for passiv rygning (=7 timer/uge) har vist association til øget prævalens af lægediagnosticeret astma (24). Endvidere har man fundet en dosisafhængig stigning i astmascore med stigende udsættelse for passiv rygning (25). I et svensk studie fandt man ligeledes en øget risiko for astma associeret til udsættelse for passiv rygning (26). Man har også vist i et studie, hvor man udsatte astmapatienter for passiv rygning, at fem ud af 14 oplevede åndenød, hvæsende vejrtrækning og trykken for brystet efter to timers eksponering (27). Flere case-kontrolstudier har derimod ikke vist overbevisende associationer med astma og udsættelse for passiv rygning (28-31).

På grund af formodet underdiagnosticering af astma i den generelle befolkning anser man selvrapporterede symptomer som hvæsende vejrtrækning for en mere følsom indikator for astma end astmadiagnosen (32). I nærværende studie var der en klar effekt af passiv rygning på hvæsende vejrtrækning. Effekten var til stede med og uden forkølelse, og effekten blev bibeholdt, når der kun sås på aldrig-rygerne, hvilket sandsynliggør, at effekten ikke alene kan skyldes konfounding med egen rygning. Udsættelse for passiv rygning fra en halv time til fem timer dagligt var også signifikant associeret med høfebersymptomer, uden at der dog var en klar dosis-respons sammenhæng.

Brændeovne, stearinlys og gaskomfurer

Overordnet set var der ikke nogen associationer mellem brug af brændeovne, stearinlys og gaskomfurer og symptomer fra luftvejene.

Kun få andre studier har undersøgt effekterne af brug af brændeovne på risikoen for astma og allergi i en voksenpopulation. I et studie fra Californien blev det vist, at brug af brændeovne i hjemmene var associeret med en stigning af alvorligheden af astma (24). I et svensk studie, hvor man sammenlignede 174 astmapatienter, hvor astmaen debuterede i voksenalderen, med 870 kontrolpersoner, blev det vist, at der var en øget risiko for selv-rapporteret lægediagnosticeret astma ved brug af

brændeovn (Odds Ratio=1,7; 95% konfidensinterval=1,2-2,5) (26). I et studie fra Finland blev 10.667 universitetsstuderende bedt om at besvare et spørgeskema om brændeovnsbrug i deres barndomshjem, mens de var mellem 0-6 år gamle, og man fandt, at der ikke var associationer til astma og allergier, som var opstået i deres tidlige ungdom (33). Dette studie kan ikke direkte sammenlignes med Helbred2006-studiet, da der her kun deltog voksne, og fordi barndommen må anses for at være en respiratorisk mere følsom periode. I et canadisk studie med både børn og voksne fandt man heller ikke nogen konsistent sammenhæng mellem luftvejssymptomer og brug af brændeovne (34). Dog blev der rapporteret om flere luftvejssymptomer blandt beboere, som rapporterede, at der undslap røg fra brændeovnen til indeklimaet. Forfatterne konkluderede, at brændeovne kunne udgøre en risiko, hvis de ikke blev vedligeholdt eller brugt hensigtsmæssigt.

I nærværende studie var der ikke nogen associationer mellem brug af brændeovne og symptomer fra luftvejene. Selvom brændeovne er potentielle kilder til partikler, vil en brændeovn ved brug samtidig øge ventilationen i hjemmet, fordi den luft, der undslipper gennem skorstenen, bliver erstattet med ny luft udefra. Det vil sige, at effekten af den forbedrede ventilation må afhænge af luftkvaliteten af udeluften (35).

Helbredseffekter ved brug af stearinlys er endnu ikke klarlagt. Der blev ikke identificeret andre studier, hvor helbredseffekterne af partikler fra stearinlys var undersøgt. I dette studie brugte en stor del af deltagerne stearinlys i vinterperioden (33,6 % brugte stearinlys syv dage om ugen, og 40,9 % brugte stearinlys to til seks dage om ugen). Man må formode, at deltagerne er eksponeret for partikler på et niveau, som er relevant for danske hjem, selvom vi ikke kender koncentrationen af partikler i hjemmene. Det var overraskende, at vi ikke fandt nogen effekter på luftvejene ved brug af stearinlys, fordi kammerforsøg har vist, at stearinlys afgiver mange ultrafine partikler,

Tabel 2. Risiko for 'hvæsende vejrtrækning', 'hvæsende vejrtrækning uden forkølelse' og 'kronisk hoste' blandt aldrig-rygere i relation til udsættelse for indendørs kilder til partikler.

	Hvæsende vejrtrækning OR (KI: 95 %) †	Hvæsende vejrtrækning uden forkølelse OR (KI: 95 %) †	Kronisk hoste OR (KI: 95 %) †
Aldrig rygere (N=1435)			
Udsættelse for passiv rygning			
Aldrig	1,00 Reference	1,00 Reference	1,00 Reference
½-1 time	1,19 (0,73;1,94)	1,36 (0,71;2,26)	0,73 (0,35;1,49)
1-5 timer	1,17 (0,64;2,14)	1,350 (0,67;2,70)	1,54 (0,78;3,04)
≥ 5 timer	2,16 (1,13 ;4,10)	2,18 (1,02;4,87)	1,85 (0,86;4,00)
	0,122 / 0,033‡	0,188 / 0,036‡	0,173 / 0,109‡
Brug af brændeovn			
Har ikke brændeovn	1,00 Reference	1,00 Reference	1,00 Reference
Aldrig eller meget sjældent	1,20 (0,64;2,24)	1,47 (0,72;2,97)	1,74 (0,89;3,40)
1 dag/uge	1,14 (0,59;2,18)	1,35 (0,64;2,84)	0,64 (0,25;1,65)
2-6 dage per uge	1,43 (0,88;2,34)	1,32 (0,73;2,39)	0,91 (0,45;1,83)
7 dage per uge	1,02 (0,62;1,67)	1,00 (0,55;1,83)	1,22 (0,69;2,18)
	0,681/0,415‡	0,697/0,543‡	0,367/0,795‡
Brug af stearinlys			
Aldrig eller meget sjældent	1,00 Reference	1,00 Reference	1,00 Reference
1 dag/uge	1,20 (0,66;2,19)	1,01 (0,49;2,09)	1,27 (0,58;2,77)
2-6 dage per uge	1,08 (0,59;1,80)	0,93 (0,48;1,83)	1,27 (0,61;2,62)
7 dage per uge	0,98 (0,55;1,76)	1,09 (0,55;2,17)	1,01 (0,48;2,13)
	0,822/0,587‡	0,923/0,776‡	0,707/0,672‡
Komfurtype			
Elektrisk	1,00 Reference	1,00 Reference	1,00 Reference
Gas	1,00 (0,54;1,88)	0,71 (0,30;1,68)	1,42 (0,68;2,98)
	0,990/0,990	0,432/0,432	0,357/0,357

‡P værdi for likelihood ratio statistik χ^2 / P værdi for trend test.

† Odds ratios (95 konfidens interval) beregnet ved logistisk regressionsanalyse justeret for køn, alder, undersøgelsessæson og andre variable vist i tabellen.

OR = Odds Ratio. KI = Konfidensinterval

Tabel 3. Risiko for 'hvæsende vejrtrækning', 'hvæsende vejrtrækning uden forkølelse' og 'kronisk hoste' blandt rygere i relation til udsættelse for indendørs kilder til partikler.

	Hvæsende vejrtrækning OR (KI: 95 %) †	Hvæsende vejrtrækning uden forkølelse OR (KI: 95 %) †	Kronisk hoste OR (KI: 95 %) †
Rygere (N=773)			
Udsættelse for passiv rygning			
Aldrig	1,00 Reference	1,00 Reference	1,00 Reference
½-1 time	1,24 (0,73;2,12)	1,17 (0,63;2,16)	0,99 (0,56;1,76)
1-5 timer	1,54 (0,96;2,46)	1,39 (0,81;2,37)	1,37 (0,84;2,25)
≥ 5 timer	2,40 (1,53;3,76)	2,63 (1,59;4,34)	2,40 (1,51;3,80)
	<0,001/<0,001‡	<0,001/<0,001‡	<0,001/<0,001‡
Brug af brændeovn			
Har ikke brændeovn	1,00 Reference	1,00 Reference	1,00 Reference
Aldrig eller meget sjældent	0,83 (0,38;1,82)	0,76 (0,32;1,81)	0,73 (0,32;1,66)
1 dag/uge	0,78 (0,29;2,14)	0,29 (0,06;1,31)	1,15 (0,43;3,06)
2-6 dage per uge	1,34 (0,77;2,32)	1,22 (0,67;2,21)	1,50 (0,86;2,64)
7 dage per uge	0,70 (0,40;1,22)	0,69 (0,38;1,27)	0,84 (0,47;1,50)
	0,488/0,576‡	0,299/0,374‡	0,504/0,769‡
Brug af stearinlys			
Aldrig eller meget sjældent	1,00 Reference	1,00 Reference	1,00 Reference
1 dag/uge	0,52 (0,28;0,95)	0,59 (0,30;1,15)	0,52 (0,29;0,96)
2-6 dage per uge	0,66 (0,38;1,12)	0,81 (0,45;1,45)	0,49 (0,28;0,84)
7 dage per uge	0,66 (0,39;1,14)	0,96 (0,53;1,73)	0,48 (0,28;0,83)
	0,203/0,589‡	0,260/0,396‡	0,052/0,031‡
Komfurtype			
Elektrisk	1,00 Reference	1,00 Reference	1,00 Reference
Gas	0,63 (0,32;1,23)	0,34 (0,14;0,84)	0,69 (0,33;1,43)
	0,174/0,174‡	0,019/0,019‡	0,317/0,317‡

‡P værdi for likelihood ratio statistik χ^2 / P værdi for trend test

† Odds ratios (95 konfidens interval) beregnet ved logistisk regressionsanalyse justeret for køn, alder, undersøgelsessæson og andre variable vist i tabellen (og mængden af egen rygning blandt rygerne).

OR = Odds Ratio. KI = Konfidensinterval.

som ellers anses for at kunne generere flere ROS i luftvejene end større partikler. Dette kan skyldes, at partikler fra stearinlys er mindre forurenede med overgangsmetaller og indeholder færre PAH- forbindelser og quinoner, fordi stearin i udgangspunktet er et rent og raffineret produkt. Partikler fra stearinlys kan derfor, på trods af deres ringe størrelse, være mindre tilbøjelige til at danne ROS i luftvejene.

GST og respiratorisk udfald

Udgangshypotesen var, at personer, der havde et stigende antal af ”positive” alleler, der kodede for funktionelle GSTM1- og GSTT1- enzymer, ville være mindre følsomme over for potentielle effekter af udsættelse for indendørs partikelkilder.

Men resultaterne viste, at der ikke var signifikante dosis-respons effekter af GSTM1- og GSTT1- enzymerne. Der var heller ikke nogen signifikante associationer mellem GSTM1 og GSTT1 polymorfierne og luftvejssymptomer, lungefunktion, FeNO eller atopi. Der var ej heller nogen genmodificerende effekter af partikeleksponeringerne på symptomer, lungefunktion, FeNO eller atopi.

De udvidede genetiske undersøgelser for GSTP1-polymorfien, hvor der var en variant med nedsat enzymaktivitet, viste, at denne polymorfi heller ikke havde nogen signifikante associationer med luftvejssymptomer eller til objektive mål som: lungefunktion, FeNO og atopi. De genetiske interaktionsstudier viste ligeledes, at interaktioner mellem GSTP1-polymorfien og udsættelse for partikelkilder heller ikke var signifikant associeret til luftvejssymptomer eller til objektive mål som lungefunktion, FeNO eller atopi.

En del mindre undersøgelser havde ellers vist, at der var en beskyttende effekt af at have funktionelle GSTgener, men en nyligt publiceret metaanalyse viste, at der var en svag association til en øget astmarisiko ved nul genotyperne for GSTM1 og GSTT1, men disse associationer forsvandt, når de mindste studier blev ekskluderet fra metaanalysen. Dette indi-

kerer, at publikationsbias kunne have fordrejet associationen (36). Forfatterne konkluderede, at der var begrænset evidens til støtte for en association mellem GSTM1 og GSTT1 nul genotyperne med astmafænotyperne. Disse resultater stemmer godt overens med de resultater, som er opnået ved denne afhandling.

Afhandlingens hovedkonklusioner

- Selvrapporeret udsættelse for brug af brændeovn, stearinlys eller gaskomfur i hjemmet viste ikke nogen signifikante effekter på den respiratoriske sundhed.
- Selvrapporeret udsættelse for passiv rygning var associeret med en øget prævalens af symptomer fra de nedre luftveje samt nedsat lungefunktion.
- Rygning var den eksponering, der gav de mest markante helbredsproblemer. Rygning var dog ikke i fokus som en indeklimakilde i denne afhandling, men det kan pointeres, at rygning bør undgås, da det også er en kilde til indendørs partikler, som kan påvirke andres helbred.
- Genetiske variationer i generne GSTM1, GSTT1 og GSTP1 synes ikke at modificere ovennævnte associationer.
- Dette og andre studier sætter spørgsmålstegn ved den antagelse, at funktionelle GST-gener beskytter mod ROS-inducerede inflammatoriske respiratoriske sygdomme.
- Dette skyldes formentlig, at ROS indgår som en integreret del af cellernes interne kommunikation via redox-følsomme signalmolekyler og er underlagt reguleringer, som vi endnu ikke har tilstrækkelig viden om.
- Et bredere syn på og mere forskning i hvordan GST-generne indgår i cellernes funktion, samt om der er gen-genmiljøinteraktioner er derfor vigtigt.

Perspektiver

Afhandlingen konfirmerer, at udsættelse for indendørs kilder til partikler er meget almindelige og derfor kan have en signifikant indvirkning på helbredet. Resultaterne viste, at kun egen rygning og udsættelse for passiv rygning var associeret til negative helbredseffekter i luftvejene. Initiativer til at begrænse udsættelse for passiv røg synes derfor vigtige og velbegrundede. Selv om der ikke blev påvist nogen helbredseffekter af udsættelse for andre af de undersøgte partikelkilder, er der på grund af studiets metodologiske begrænsninger behov for yderligere studier. F.eks. vil en genundersøgelse have muligheder for at se, om der kommer flere nyttilkomne symptomer blandt rygerne end blandt ikke-rygerne. Derved er det muligt at afgøre, om det er rygningen, der er årsag til symptomerne, eller at dem med symptomer ryger mere for evt. at dæmpe symptomerne. En opfølgning af studiet er derfor planlagt i 2011-12. Desuden er studier med mere præcise eksponeringsmål nødvendige.

Genetiske undersøgelser, hvor et bredere perspektiv på oksidativ stress (ROS), redoxregulering og de forskellige detoksifikationsenzymers rolle under eksponering for partikler er i støbeskeen.

Den hidtidige forskning inden for genetiske effekter af GST-polymorfier og deres effekter på respiratoriske effektmål har ikke taget højde for, at ROS indgår i cellernes signalering og er nøje reguleret af cellekernen. Det er derfor vigtigt, når der foretages genetiske undersøgelser, at få et bredere perspektiv på oksidativ stress (ROS), redoxregulering og de forskellige detoksifikationsenzymers samspil under eksponering for partikler for at forstå de mekanismer, der ligger bag.

Ph.d. forsvaret blev afholdt den 10. september 2010 på Glostrup Hospital. Bedømmelsesudvalget bestod af: Asger Dirksen, Gentofte Hospital, KU, formand, Carl-Gustaf Bornehag, Karlstads Universitet og Jesper Bælum, Syddansk Universitet. Projektets vejledere var: Allan Linneberg, Forskningscenter for Fore-

byggelse og Sundhed, Lise Lotte Husemoen, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed og Torben Sigsgaard, Aarhus Universitet.

Studierne, der ligger til grund for afhandlingen, blev støttet af Velux Fonden, af Forsningsrådet for Sundhed og Sygdom, af Aase og Ejner Danielsens Fond, af ALK-Abelló A/S, Hørsholm og af Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Region Hovedstaden.

Afhandlingen bygger på følgende artikler:

1. Hersoug LG, Husemoen LLN, Sigsgaard T, Madsen F, Linneberg A. Indoor exposure to environmental cigarette smoke, but not other inhaled particulates associates with respiratory symptoms and diminished lung function in adults. *Respirology* 2010;15(6):993-1000.
2. Hersoug LG, Husemoen LLN, Thomsen SF, Sigsgaard T, Thuesen BH, Linneberg A. Association of Indoor Air Pollution with Rhinitis Symptoms, Atopy, and Nitric Oxide Levels in Exhaled Air. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153(4):403-412.

Yderligere information samt afhandlingen i PDF format fås ved henvendelse til:

Lars-Georg Hersoug

hersoug@email.dk

eller

lagehe@glo.regionh.dk

Referencer

1. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999; 402:B5-11.
2. Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. *Rev Environ Health* 2008; 23: 243-97.
3. Qian Z, He Q, Kong L et al. Respiratory responses to diverse indoor combustion air pollution sources. *Indoor Air* 2007;17:135-42.

-
4. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Li N. The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7: 20-6.
 5. Carter JD, Ghio AJ, Samet JM, Devlin RB. Cytokine production by human airway epithelial cells after exposure to an air pollution particle is metal-dependent. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;146:180-8.
 6. Hiura TS, Kaszubowski MP, Li N, Nel AE. Chemicals in diesel exhaust particles generate reactive oxygen radicals and induce apoptosis in macrophages. *J Immunol* 1999;163:5582-91.
 7. Fan CW, Zhang JJ. Characterization of emissions from portable household combustion devices: particle size distributions, emission rates and factors, and potential exposures. *Atmos Environ* 2001;35:1281-90.
 8. Fine PM, Cass GR, Simoneit BRT. Characterization of fine particle emissions from burning church candles. *Environ Sci Technol* 1999;33:2352-62.
 9. Larson TV, Koenig JQ. Wood smoke: emissions and noncancer respiratory effects. *Annu Rev Public Health* 1994;15:133-56.
 10. Pearce N, Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:125-32.
 11. Xia T, Kovoichich M, Nel A. The Role of Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in Mediating Particulate Matter Injury. In: Frampton MW, Utell MJ (Eds.). *Exposure to airborne particles, health effects and mechanisms*. Philadelphia, Saunders, 2006: pp. 817-836.
 12. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:539-54.
 13. Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, Speizer FE. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:218-24.
 14. Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of passive smoking: EPA's weight-of-evidence analysis. *J Clin Epidemiol* 1994;47:339-49.
 15. Naeher LP, Brauer M, Lipsett M et al. Woodsmoke health effects: a review. *Inhal Toxicol* 2007;19:67-106.
 16. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. *Eur Respir J* 1998;11:840-7.
 17. von Mutius E, Illi S, Nicolai T, Martinez FD. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitisation, and bronchial responsiveness: survey of children in south Bavaria. *BMJ* 1996;312:1448-50.
 18. Hoshino T, Okamoto M, Takei S, Sakazaki Y, Iwanaga T, Aizawa H. Redox-regulated mechanisms in asthma. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:769-83.
 19. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in airways: is there a role for extracellular superoxide dismutase? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: S38-43.
 20. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and adaptive response of glutathione in bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2002;32:486-8.
 21. Brasch-Andersen C, Christiansen L, Tan Q, Haagerup A, Vestbo J, Kruse TA. Possible gene dosage effect of glutathione-S-transferases on atopic asthma: using real-time PCR for quantification of GSTM1 and GSTT1 gene copy numbers. *Hum Mutat* 2004;24:208-14.
-

-
22. Imboden M, Rochat T, Brutsche M et al. Glutathione S-transferase genotype increases risk of progression from bronchial hyper-responsiveness to asthma in adults. *Thorax* 2008;63:322-8.
 23. Imboden M, Downs SH, Senn O et al. Glutathione S-transferase genotypes modify lung function decline in the general population: SAPALDIA cohort study. *Respir Res* 2007;8: 2.
 24. Eisner MD, Yelin EH, Katz PP, Earnest G, Blanc PD. Exposure to indoor combustion and adult asthma outcomes: environmental tobacco smoke, gas stoves, and woodsmoke. *Thorax* 2002;57:973-8.
 25. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
 26. Thorn J, Brisman J, Toren K. Adult-onset asthma is associated with self-reported mold or environmental tobacco smoke exposures in the home. *Allergy* 2001;56:287-92.
 27. Shephard RJ, Collins R, Silverman F. "Passive" exposure of asthmatic subjects to cigarette smoke. *Environ Res* 1979;20:392-402.
 28. Flodin U, Jonsson P, Ziegler J, Axelson O. An epidemiologic study of bronchial asthma and smoking. *Epidemiology* 1995;6:503-5.
 29. Hu FB, Persky V, Flay BR, Richardson J. An epidemiological study of asthma prevalence and related factors among young adults. *J Asthma* 1997;34:67-76.
 30. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *Lancet* 2001; 358:2103-9.
 31. Kronqvist M, Johansson E, Pershagen G, Johansson SG, van Hage-Hamsten M. Risk factors associated with asthma and rhinoconjunctivitis among Swedish farmers. *Allergy* 1999;54:1142-9.
 32. Jaakkola MS, Jaakkola JJ, Becklake MR, Ernst P. Effect of passive smoking on the development of respiratory symptoms in young adults: an 8-year longitudinal study. *J Clin Epidemiol* 1996;49:581-6.
 33. Kilpelainen M, Koskenvuo M, Helenius H, Terho E. Wood stove heating, asthma and allergies. *Respir Med* 2001;95:911-6.
 34. Levesqu B, Allaire S, Gauvin D et al. Wood-burning appliances and indoor air quality. *Sci Total Environ* 2001;281:47-62.
 35. Matson U. Indoor and outdoor concentrations of ultrafine particles in some Scandinavian rural and urban areas. *Sci Total Environ* 2005; 343:16976.
 36. Minelli C, Granell R, Newson R et al. Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *Int J Epidemiol* 2010; Published online December 23, 2009.

Mikrovesikler kan øge risikoen for kontaktallergi

Af Jakob Torp Madsen og Klaus Ejner Andersen, Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitets Hospital

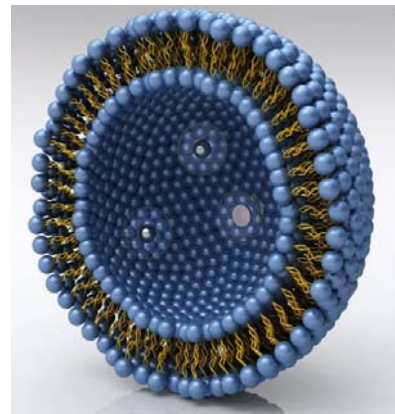
Introduktion

Allergisk kontakteksem er et stort problem for en del af befolkningen. 10 % af den danske befolkning var i 2006 sensibiliserede over for et eller flere kemikalier, og heraf er de hyppigste allergener parfumestoffer og konserveringsmidler (1).

Kosmetik- og lægemiddelindustrien udvikler hele tiden nye formuleringstyper til lokal anvendelse med det formål at forbedre effekten, beskytte de aktive stoffer mod nedbrydning og ikke mindst øge den kosmetiske oplevelse. Udviklingen af mikro- og nanovesikler i 1960'erne gjorde det muligt at indkapsle aktive ingredienser i produkterne for at beskytte dem mod nedbrydning, og for at øge penetrationen i huden med henblik på at øge effekten (2). Flere hudprodukter, der anvender denne teknologi, er markedsført. Vesiklerne og mikrokapslerne er i sig selv ufarlige, men enkelte kasuistiske meddelelser antyder, at brugen af denne teknologi kan øge det indkapslede stofs allergifremkaldende egenskaber (3;4).

Vesikler og mikrokapsler

En vesikel er bygget op af lipider. De har den egenskab, at de spontant kan danne en membrankugleskal, der kan indkapsle vandopløselige kemikalier i hulrummet eller fedtopløselige kemikalier i lipidlaget (figur 1). Lipidlaget kan sammensættes af forskellige lipider, og hvis der tilsættes andre overfladeaktive stoffer, kan vesiklens fysiske-kemiske egenskaber ændre sig, og dermed påvirke penetrationsdybden af det indkapslede kemikalie. Tilsættes ethanol til vesiklerne kaldes de ethosomer (*ethanolic liposomes*), og studier har vist, at dette yderligere øger hudpenetrationen for de

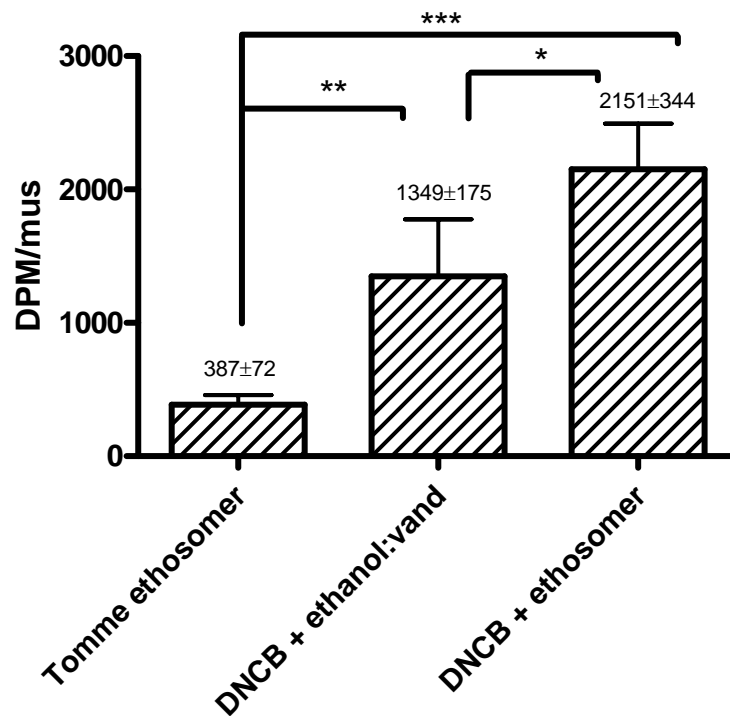


Figur1. Model af vesikel med indkapslede lipofile stoffer i membranen

indkapslede kemikalier. Derfor kan det være vanskeligt, ud fra en teoretisk vurdering, at sige noget generelt om vesiklens egenskaber, da det er kompositionen af den enkelte vesikel samt det indkapslede kemikalies egenskaber, der er afgørende herfor.

Mikrokapsler er en samlebetegnelse for forskellige transdermale transportsystemer, der består af polymere partikler, der ligesom vesiklerne kan indkapsle hydro- og lipofile kemikalier. Ved brug i produkter til anvendelse på huden kan man derved ændre, hvor dybt i huden det aktive kemikalie trænger ned. Der findes mange forskellige mikrokapselsystemer, og hvert kosmetikfirma har efterhånden udviklet deres eget patenterede system, men dokumentation for effekten er i de fleste tilfælde ikke offentliggjort.

Fordelen ved at anvende vesikler og mikro-



Figur 2 viser, at tomme ethosomer i sig selv ikke sensibiliserer, men så snart dinitro-chloro-benzen (DNCB) indkapsles øges sensibiliseringen i forhold til DNCB formuleret i ethanol og vand. De tilsatte lipider er eneste forskel mellem de to grupper. Musmodellen "the Local Lymph Node Assay" er anvendt. DPM står for "disintegrations per minute", der er det objektive mål for graden af sensibilisering i denne model målt ved radioaktivt mærket thymidin optaget i de lokale lymfeknuder (6).

kapsler i topikale produkter er muligheden for en mere præcis deponering af de aktive ingredienser i huden, hvor virkningen er ønsket. Dermed kan koncentrationen af den aktive substans reduceres og dermed reducere eventuel toksicitet (5)

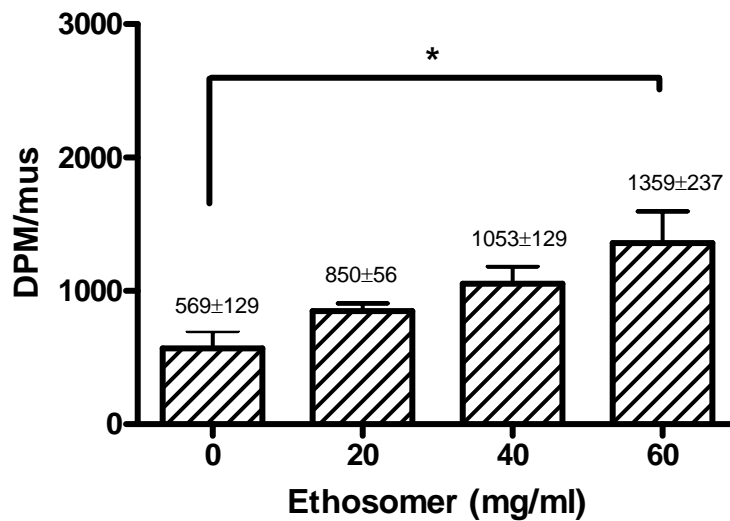
Formålet med ph.d. projektet

Formålet med dette projekt er at undersøge, hvorvidt indkapsling af kendte allergener i sådanne vesikelformuleringer øger kemikaliers sensibiliserings- og provokationsegenskaber for udvikling af kontaktallergi. Der findes ingen tidligere studier af denne art. Projektet undersøger endvidere sammenhængen mellem penetrationsdybden af allergenet og dets evne til at sensibilisere. Projektet er udført på Hudafdelingen, Odense Universitets Hospital i

samarbejde med Institut for Fysik og Kemi, Syddansk Universitet og Videncenter for Allergi, Gentofte Hospital. Studiet er godkendt af Videnskabsetisk Komite, Region Syddanmark (S-20090022).

Resultater

Første del undersøgte, hvordan indkapslingen af allergenerne isoeugenol, dinitro-chloro-benzen og kaliumdikromat indkapslede i liposomer, ethosomer og polycaprolacton påvirkede sensibiliseringsfasen i en musemodel. Sensibiliseringstesten "The Local Lymph Node Assay", der er valideret og godkendt af OECD og FDA anvendtes. Forsøgene viste, at selve indkapslingsystemerne i sig selv ikke gav anledning til sensibilisering, men at brugen af



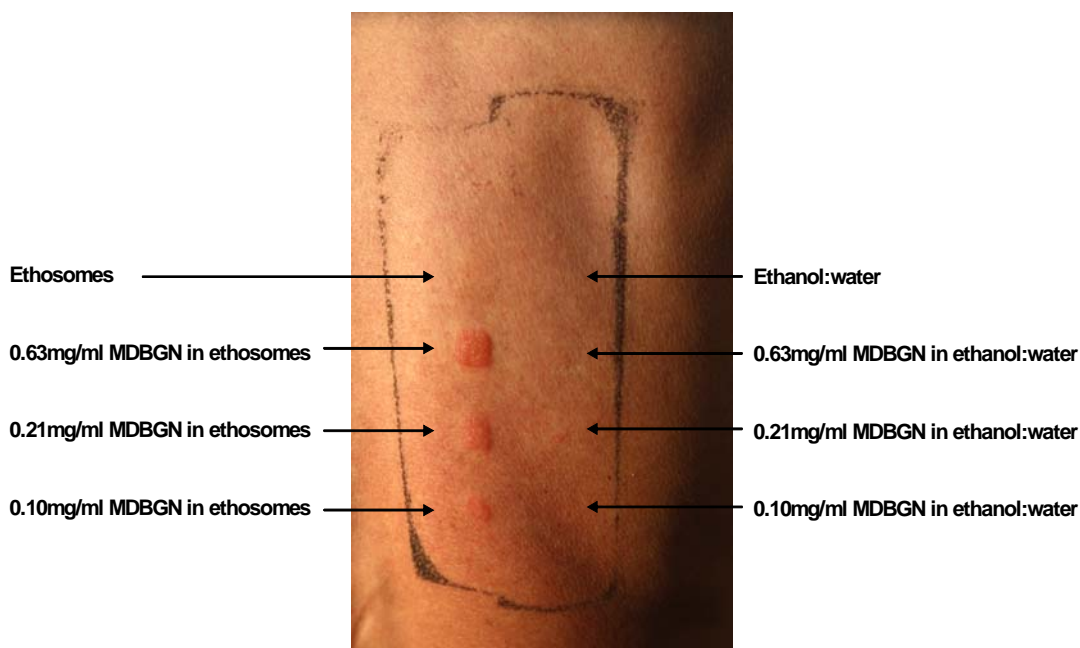
Figur 3 viser, at mængden af lipid er afgørende for graden af sensibilisering. 3 forskellige koncentrationer af lipid er anvendt, men koncentrationen af allergenet isoeugenol er holdt konstant (6). * $p < 0.05$.

ethosomer øgede de lipofile allergeners (isoeugenol og dinitro-chloro-benzen) sensibiliseringsegenskaber. Figur 2 viser, hvorledes dinitro-chloro-benzen formuleret i ethosomer øger sensibiliseringen sammenholdt med dinitro-chloro-benzen i ethanol:vand (6). Bemærk, at den eneste forskel mellem de to grupper er lipiderne. Mængden af anvendt lipid spillede en vigtig rolle i sensibiliseringsprocessen, idet en større mængde lipid øgede sensibiliseringspotentialt, selvom koncentrationen af allergen blev holdt konstant (figur 3). Mikrokapsler fremstillet af polycaprolacton reducerede sensibilisering. Indkapslingen af kaliumdikromat i alle tre vesikelsystemer havde ingen effekt på sensibiliseringen, sandsynligvis fordi det ikke bliver indkapslet, men kan diffundere ind og ud af vesiklerne. Hvorvidt størrelsen af vesiklerne spillede en rolle er uklart, da der fremkom modsat rettede resultater (6;7).

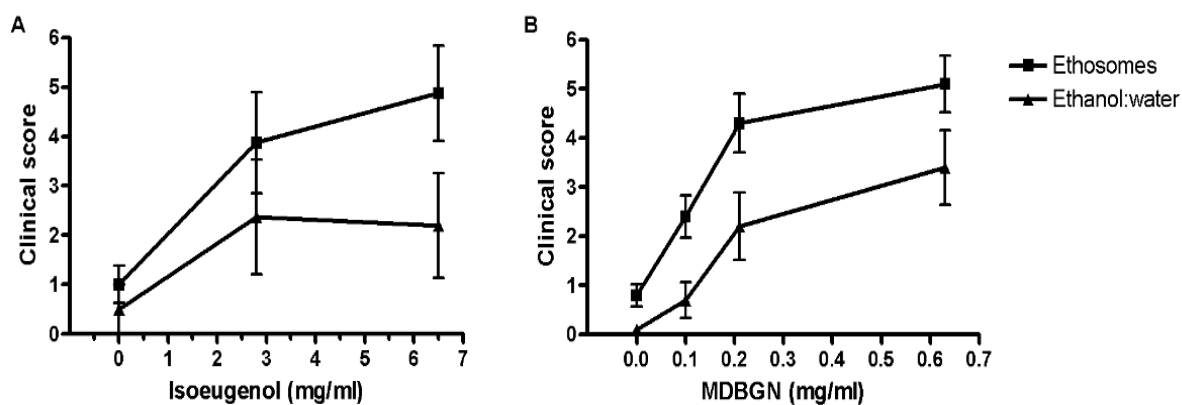
Anden del viser resultaterne fra kliniske provokationsforsøg på frivillige forsøgspersoner, der tidligere har fået påvist en positiv lappeprøve (epikutantest) over for allergenerne isoeugenol eller methyldibromoglutaronitril. Epikutantest

med allergenerne fremkaldte en signifikant kraftigere eksemreaktion for ethosomformuleringens vedkommende sammenlignet med formuleringen uden brug af ethosomer (figur 4 og 5, (7)). Betydningen af vesiklernes størrelse har været under stor debat. Nogle mener, at en mindre vesikelstørrelse kan øge effekten af det indkapslede kemikalie, mens andre ikke deler denne opfattelse. Vi kunne ikke påvise, at vesiklernes størrelse spillede en rolle for udviklingen af allergisk kontakteksem.

Tredie del forsøgte at påvise en sammenhæng mellem den påviste øgede sensibiliseringsgrad for ethosomformuleringerne og den perkutane absorption/penetration. Disse *in vitro* penetrationsstudier var udført på human hud med brug af Franz celler. Der kunne ikke påvises en sammenhæng mellem penetrationsdybden eller den perkutane absorption og sensibiliseringsgraden med allergenerne formuleret med og uden ethosomer. Tværtimod så det ud til at allergenets penetrationsdybde ikke spillede nogen rolle for sensibiliseringspotentialt (8).



Figur 4 viser eksempel på epikutantest med methyldibromo-glutaronitril (MDBGN) i forskellige koncentrationer formuleret i ethosomer og i ethanol:vand. Ethosomerne øger eksemresponsen, men giver i sig selv ikke anledning til eksem (7).



Figur 5 viser resultaterne af en fortyndingsrække af allergenerne isoeugenol og methyldibromo-glutaronitril (MDBGN) indkapslede i ethosomer. Der ses en signifikant kraftigere eksemreaktion ved de ethosom-indkapslede allergener sammenlignet med formuleringen i ethanol:vand (7).

Konklusion

Formuleringen af lipofile kontaktallergener i nogle vesikelsystemer kan øge allergenets sensibiliserende og eliciterende egenskaber. Den kliniske betydning er ikke klarlagt endnu, men kosmetik- og lægemiddelindustrien bør overveje risikoen for udvikling af kontaktallergi, når de udvikler nye produkter, der gør brug af denne teknologi. Det er ikke muligt ud fra indholdstofferne og produktdeklaration at vide, hvorvidt et bestemt produkt benytter ovennævnte vesikelsystemer, med mindre det direkte fremgår i reklameøjemed. Når hudlæger undersøger en eksempatient for en kontaktallergi, forårsaget af et forbrugerprodukt, der anvender denne indkapslingsteknologi, skal risikoen for et falsk negativt resultat nøje overvejes, hvis der udelukkende er testet med konventionelle vehikler. Hvis det er muligt, bør man teste med det anvendte vesikelsystem som vehikel, hvilket kun lader sig gøre, hvis industrien kan stille prøver til rådighed i testøjemed.

Yderligere information:

Jakob Torp Madsen

jtm@dadlnet.dk

Referencer

1. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2007;57(5):287-99.
2. Madsen JT, Andersen KE. Microvesicle formulations used in topical drugs and cosmetics affect product efficiency, performance and allergenicity. *Dermatitis* 2010;21(5):243-7.
3. Clemmensen A, Thormann J, Andersen KE. Allergic contact dermatitis from retinyl palmitate in polycaprolactone. *Contact Dermatitis* 2007;56(5):288-9.
4. Marston S. Propyl gallate on liposomes. *Contact Dermatitis* 1992;27(2):74-6.
5. de Leeuw J., de Vijlder HC, Bjerring P, Neumann HA. Liposomes in dermatology today. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(5):505-16.
6. Madsen JT, Vogel S, Karlberg AT, Simonsson C, Johansen JD, Andersen KE. Ethosome formulations of known contact allergens can increase their sensitizing capacity. *Acta Derm Venereol* 2010;90(4):374-8.
7. Madsen JT, Vogel S, Karlberg AT, Simonsson C, Johansen JD, Andersen KE. Ethosome formulation of contact allergens may enhance patch test reactions in patients. *Contact Dermatitis* 2010;63(4):209-14.
8. Madsen JT, Vogel S, Johansen JD, Sorensen JA, Andersen KE, Nielsen JB. Percutaneous penetration characteristics and release kinetics of contact allergens encapsulated in ethosomes. *Cutan Ocul Toxicol* 2010;(Accepted).

Biomonitoring af gravide – studier af eksponeringer og effekter i navlestrengsblod

Af Marie Pedersen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet*

Baggrund

Udsættelse for luft forurenset med sundhedsskadelige partikler og for lave koncentrationer af kræftfremkaldende stoffer gennem kosten er nærmest uundgåeligt for gravide kvinder, hvorfor det er vigtigt at vide, om miljøforureninger kan transporteres over moderkagen fra mor til barn og efterfølgende måles i navlestrengsblodet i form af eksponerings- og effektbiomarkører. Vores konkrete viden om transplacentale eksponeringer og mulige uønskede effekter, som følge af intrauterine eksponeringer, er begrænsede. Generelt antages det, at fosteret er mere følsomt over for sundhedsskadelige eksponeringer, fordi det blandt andet er i kraftig vækst, under udvikling og har mange fremtidige leveår.

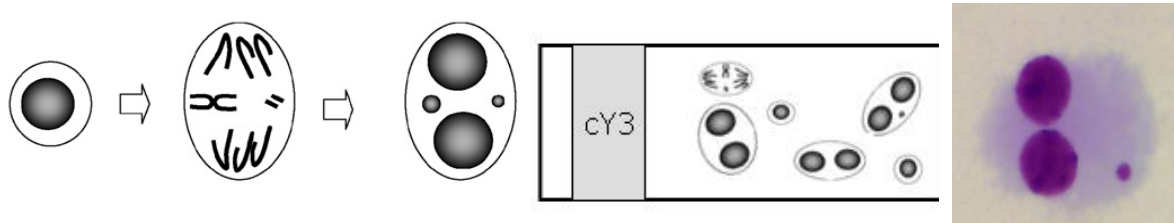
Formålet med ph.d.-studiet ”Transplacental exposure to environmental pollutants: Biomarkers of exposure and effects in blood from mother-newborn pairs” var at undersøge eksponeringer og effekter af transplacentale miljøforureninger via biomarkørmålinger i blod fra en velkarakteriseret studiepopulation af par bestående af mødre og deres nyfødte børn (figur 1) (1).

Hypotesen var, at interne eksponeringer og tidlige biologiske effekter induceres af ydre eksponeringer i form af trafikrelateret luftforurening i samspil med kostvaner. Eksponerings- og effektbiomarkører kan måles i det materielle blod og efterfølgende i navlestrengsblod



Figur 1. Studier af eksponeringer og effekter in utero som følge af transplacental eksponering for miljøforureninger. Effekter på DNA blev analyseret i form af ”bulky” DNA addukter og mikrokernehyppeghed i hvide blodceller. Dioxin-, østrogen- og androgenlignende eksponeringer blev målt i plasma via CALUX[®] bioassays. Trafiktætheden omkring ved de gravide kvinders hjem, målinger af indendørsluft- og støv samt vitaminmålinger i plasma/røde blodceller og spørgeskemaoplysninger indgik i eksponeringsvurderingen af trafikrelateret luftforurening og samspillet med kostvaner.

*Nuværende adresse: Centre for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona, Spanien.



Figur 2. Mikrokernel, som skyldes kromosombrud eller tab, dannes efter celledeling. Mikrokernelhyppigheden kan bruges som biomarkør for genetisk ustabilitet og kan tælles i binukleære celler (dvs. celler, som netop har delt sig en gang) f.eks. som foto t.h. af en Giemsa-farvet lymfocyt fra dette studie. (Tegning t.v. er fra Fenech (8)).

som følge af intrauterin eksponering for miljøforureninger, der har passeret moderkagen fra det materielle kredsløb til det føtale kredsløb.

Afhandlingen er baseret på to artikler (2;3) og et indsendt manuskript. Heri blev potentielle samspil mellem mødrenes udsættelse for trafikrelateret luftforurening, deres kostvaner og biomarkørmålinger i maternelt og navlestrengsblod studeret. Professor Lisbeth E. Knudsen var hovedvejleder og professor Steffen Loft var medvejleder.

Ph.d. studiet blev gennemført i et samarbejde mellem Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet; Obstetriske Klinik, Rigshospitalet; Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet; Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet; Afdeling for Epidemiologisk Forskning; Statens Serum Institut og Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet. Studiet indgik, som pilotstudie, i NewGeneris "Newborns and Genotoxic exposure risks", et EU integreret projekt.

(<http://www.newgeneris.org>)(4).

Derudover blev der indsamlet materiale til et eksponeringsstudie af bromerede flammehæmmere i plasma, placenta, modermælk, støv og luft (5-7). Luft- og støvmålinger i hjemmene var en del af det danske Centre of Excellence AIRPOLIFE "Air Pollution in a Life Time Health Perspective".

(<http://www.airpolife.dk/>).

Metode

Forberedelserne til dette studie startede i 2006 i forlængelse af mit speciale "Micronuclei frequency and particulate matter. A family pilot study in the Czech Republic". Micronuclei, på dansk mikrokernel, skyldes kromosombrud eller kromosomtab (figur 2). Hyppigheden af mikrokernel afspejler således genetisk instabilitet (8). Analyse af mikrokernelhyppigheden i lymfocytter er en veletableret biomarkør, som ofte bruges i studier af arbejds- og miljøeksponeringer. Høje niveauer i prospektive studier med voksne er associeret med for eksempel en øget forekomst af kræft.

I løbet af mit speciale fandt vi, at mikrokernelhyppigheden var signifikant højere blandt de højt eksponerede børn og deres mødre sammenlignet med referencegruppen, som boede i et mindre forurenet område i Tjekkiet (9).

I opfølgende undersøgelser med transkriptionsmikroarrays fandt vi også forskelle mellem genekspressionsprofilerne i de to grupper (10,11).

Anvendelsen af biomarkøren i større mor/nyfødt studier var ny som supplement til få og mindre studier af mikrokernelhyppigheden i navlestrengsblod, indsamlet fra nyfødte født af mødre med begrænset eksponeringsinformation.

Med henblik på at karakterisere deltagerens kostvaner, helbred, familiemæssige og sociale

baggrund, boligforhold, livsstils- og miljøfaktorer blev et detaljeret spørgeskema udarbejdet på basis af anvendte spørgeskemaer fra fødselskohorteundersøgelser i Danmark, Norge, Spanien og England.

Raske, myndige gravide kvinder med planlagte fødselsforløb med kejsersnit på Rigshospitalet fra december 2006 til december 2007 blev løbende inviteret til at deltage i studiet (2;12). Så tidligt som muligt inden fødslen blev en skriftlig invitation sendt til egnede gravide, (dvs. raske gravide med planlagte fødselsforløb), hvori de blev anmodet om at besvare det detaljerede spørgeskema (1½ time), donere en blodprøve (50 ml) samt deres moderkage med tilhørende navlestreng. Derudover havde ikke-rygere, som boede i røgfrie hjem mulighed for at få indendørsluften i deres hjem undersøgt henover fire døgn lige op til fødslen og støv fra deres støvsugerpose analyseret. Deltagere med besøg i hjemmet blev også bedt om at besvare en aktivitetsdagbog og at donere en døgnurinprøve.

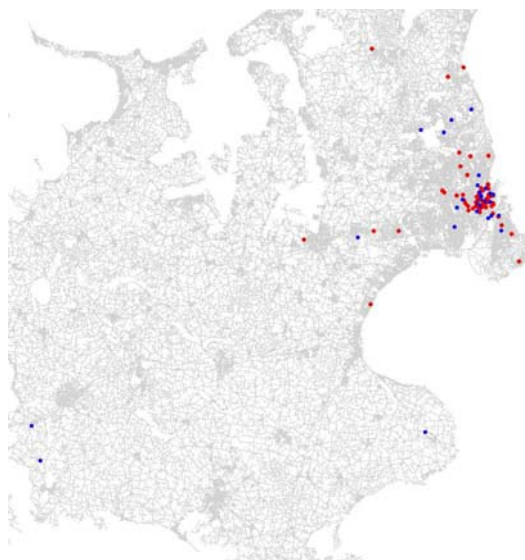
Udveksling af videre information foregik via telefonisk kontakt og i forbindelse med et

informationsmøde på Rigshospitalet dagen før fødslen.

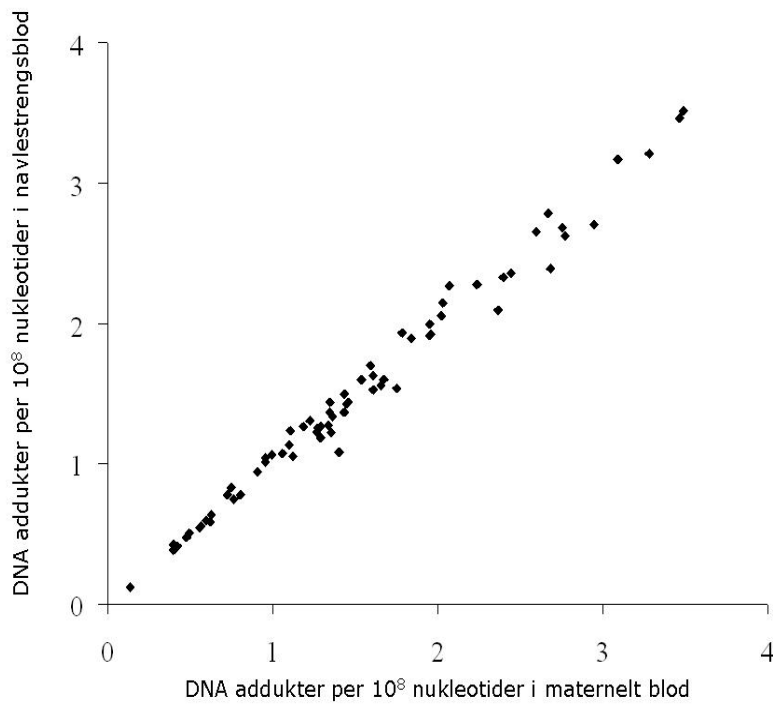
Studiet er godkendt af Videnskabsetisk Komité for Region Hovedstaden (J. Nr. H-KF-01-327603) og anmeldt til Datatilsynet (J. Nr. 2007-41-0415).

Resultater

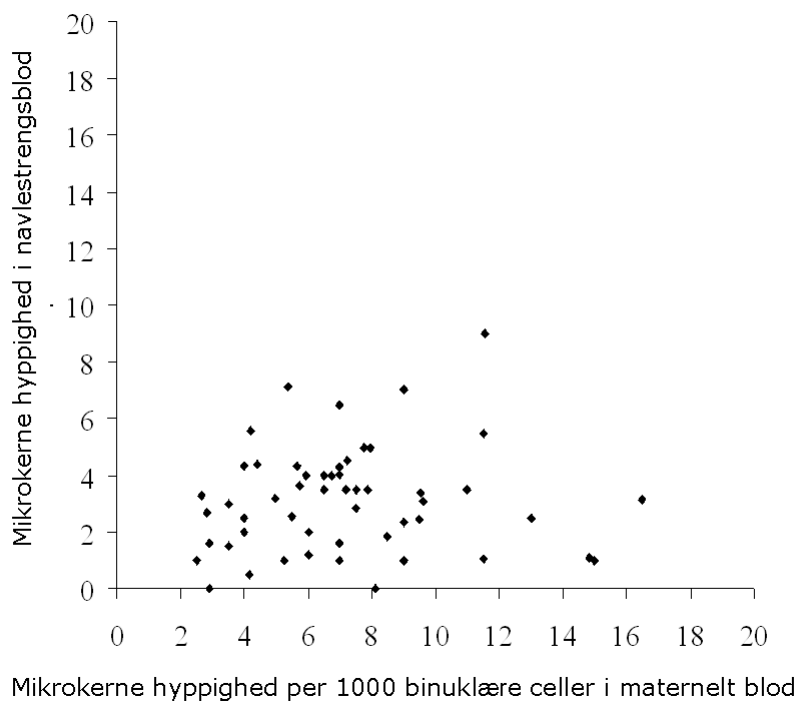
I alt deltog 99 mor-barn par med donation af blod og sideløbende spørgeskemabesvarelse. Derudover blev luft- og støvforureningen analyseret i 43 af deltagernes hjem. Rekruttering skete jævnt henover de fire årstider. Halvdelen af de deltagende børn var piger og den anden halvdel drenge. To fødsler skete spontant og fire fødsler skete før 37. graviditetsuge. De deltagende mødre var hovedsageligt i starten af 30erne, ikke førstegangs fødende, raske, ikke-rygere, gifte eller samlevende, af dansk oprindelse med længerevarende uddannelse og bopæl i Storkøbenhavn (figur 3).



Figur 3. Deltagernes bopæl. De røde er dem, som vi besøgte, og de blå er dem, som vi ikke besøgte. (Kort udført af M. Hvidberg, Danmarks Miljøundersøgelser).



Figur 4. Effekter på DNA i maternelt og føtalt blod målt i form af ”bulky” DNA addukter.



Figur 5. Effekter på DNA i maternelt og føtalt blod målt i form af mikrokerner.

Effekter på DNA

”Bulky” DNA-addukter blev analyseret med 32P-postlabeling metoden (2) i Aarhus. Der var ”bulky” DNA-addukter i samtlige prøver. Niveaulet var ens i det maternelle og føtale blod (1,40 vs. 1,37 n/10⁸ nt, p=0,8) og der var en signifikant positiv korrelation mellem mødre-nes og de nyfødtes niveauer (figur 4). Det indikerer, at ”bulky” DNA-addukt dannede eksponeringer krydser placenta og medfører effekter på DNA før fødslen i samme størrelsesorden som hos de nyfødtes mødre. Niveaulet af ”bulky” DNA-addukter afspejler genotok-sisk eksponering som følge af individuel absorption af f.eks. PAHer og stegemutagener, oksidativt stress, metabolisme og interaktion med DNA. I studier med voksne er høje niveauer associeret med øget risiko for kræft.

Mikrokernehyppigheden var signifikant højere i de maternelle celler (figur 5) sammenlignet med navlestrengscellerne (7,0 vs. 3,2 MNBN ‰, p<0,001). Der var ingen signifikant korrelation mellem ”bulky” DNA addukt- og mikrokerneniveauerne.

”Bulky” DNA-adduktniveaulet i navlestrengs-blodet var på samme niveau som tidligere fundet i navlestrengsblod i en mindre gruppe af nyfødte født i Danmark af ikke-ryger mødre (13). Mikrokernehyppigheden i navlestrengs-blodet var inden for samme interval som niveauer i nyfødte fra andre lande (0-9 vs. 0-11 MNBN ‰), og hyppigheden i det maternelle blod var lidt lavere end i de tjekkiske mødre, som boede i et referenceområde (7,2 vs. 10,1 MNBN ‰).

Eksposering for luftforurening

Eksposeringen fra trafikrelateret luftforurening blev inddelt i tre grupper, henholdsvis lav, middel og høj eksposering,. Hvert hjem blev geokodet og trafiktheden inden for en 100 m radius blev beregnet ved hjælp af Vejdirek-toratets seneste trafikmålinger. Den estimerede trafiktheden var ~ 1000 (50-18.000) køretøjs-km/døgn. Indendørskoncentrationerne af NO₂ og støvsugerposernes indhold af polycykliske

aromatiske hydrocarboner (PAHer) blev brugt som supplement til dette proxy eksponerings-estimat. Koncentrationerne var henholdsvis 16,2 (4,3-39,2) µg/m³ og 3.131 (937-13.889) ng/g for de 42 besøgte hjem.

Vitaminmålinger

Folat i røde blodceller fra de nyfødte var signi-fikant højere end i de maternelle prøver (815 vs. 570 nmol/l). Niveaulet af vitamin B₁₂ var ens (251 vs. 193 pmol/l). Der var en positiv korrelation mellem mor-barn niveauerne for både folat og vitamin B₁₂.

Sammenhæng mellem eksposering for trafikrelateret luftforurening og effekter på DNA

Blandt de nyfødte, hvis mødre boede i hjem udsat for høj trafikrelateret luftforurening, blev fundet signifikant højere niveauer af DNA-addukter og mikrokerner sammenlignet med dem, der var eksponerede for lavere niveauer (2). Trafiktætheden ved de gravide kvinders hjem, målinger af indendørsluft og støv, folat- og vitamin B₁₂ målingerne samt spørgeskema-oplysninger, e.g. alder, rygestatus, udsættelse for passiv rygning, m.m., indgik i dette studie.

Mikrokernehyppigheden i maternelt blod steg med alderen. Mikrokernehyppigheden og ”bulky” DNA-adduktniveaulet var højere i maternelt blod fra de seks deltagere, som røg. Lavere ”bulky” DNA-adduktniveauer i både maternelt og navlestrengsblod var associeret med højere folatniveauer. Beskyttende effekter af højere vitamin B₁₂ koncentrationer og indtag af vitaminer/mineral kosttilskud blev også observeret.

Dioxin-, østrogen- og androgenlignende eksposeringer

Chemical-activated luciferase expression (CALUX) *in vitro* reporter gen bioassay, som afspejler summen af multiple eksposeringer i plasma via *in vitro* interaktion med henholds-

	Nyfødte Median (range)	DR (pg TEQ/g fedt) 33 (15-141)	ER α (ng EQ/ml) 23 (2-62) *	AR (ng AEQ/ml) 0,2 (0,0-0,3)
Mødre Median (range)		DR (pg TEQ/ml) 0,08 (0,01-0,38) *	n=56 (56>LOD)	n=54 (45>LOD)
DR (pg TEQ/g fedt) 37 (6-118)				
DR (pg TEQ/ml) 0,33 (0,03-1,18) n=98 (97>LOD)		↑ 0,3	NS	↓ -0,3
ER α (ng EQ/ml) 19 (1-57) n=85 (85>LOD)		↑ 0,4	↑ 0,4	↓ -0,3
AR (ng AEQ/ml) 0,1 (0,0-0,9) n=85 (66>LOD)		↑ 0,7	↓ -0,5	↑ 0,8

* $P < 0,05$ fra Wilcoxon Signed Ranks Test (Two-tailed) ● R_s ; $p < 0,05$ ● R_s ; $p < 0,05$

Tabel 1. Dioxin-, østrogen- og androgenlignende CALUX aktivitet i maternelt og navlestrengsplasma og Spearman Rank Korrelationer mellem maternelle og navlestrengsniveauerne.

vis arylhydrocarbon, østrogen alpha og androgen receptoren, blev brugt til at måle dioxin-, østrogen- og androgenlignende eksponeringer (3). Positive signifikante korrelationer mellem maternelle og føtale plasmaaktivitetsniveauer peger på transplacental udveksling (tabel 1).

Interaktioner mellem dioxin-, østrogen- og androgenlignende eksponeringer blev observeret. Der var endvidere positiv sammenhæng mellem mikrokernehyppighed og dioxinlignende aktivitet i navlestrengsblod ($R_s=0,4$, $p < 0,01$).

De dioxinlignende aktivitetsniveauer i navlestrengsplasma var i samme størrelsesorden som de fornyeligt rapporterede niveauer fra 871 belgiske nyfødte (33 vs. 23 pg CALUX[®] TEQ/lipid) (14). I et tidligere studie af 100 gravide fra Danmark blev der målt dioxinlignende aktivitet på samme niveau som blandt denne studiepopulation (37 vs. 38 pg CALUX[®] TEQ/lipid) (15). Før dette studie eksisterede der ingen tilsvarende studier med måling af

østrogen- og androgenlignende CALUX aktivitet i plasma fra gravide og deres nyfødte, så vidt jeg er informeret.

Kostvaner

Mødrenes daglige indtag af fødevarergrupper, kostkomponenter og deres tilberedningsvaner m.m. blev studeret ved hjælp af kostspørgeskemaoplysninger og metodologi anvendt i tidligere studier (16). Sammenlignet med dette tidligere studie af et tværsnit af gravides kostvaner fra Danmark var indtaget af frugt og grønt samt kosttilskud højere blandt mødre i det aktuelle studie. Det kan tyde på kostændringer over tid eller geografiske forskelle, men også være tilfældige observationer.

Sammenhæng mellem kostvaner og de nævnte biomarkører

Mødrenes indtag af veltilberedt kød med mørk overflade var associeret med højere "bulky" DNA-addukt niveauer i maternelle og navlestrengsblods hvide blodceller. Der blev ikke fundet andre signifikante sammenhænge mel-

lem de undersøgte kostvaner og biomarkører. Spørgeskemaoplysninger, kostberegningerne og biomarkørresultaterne indgår i analyser af kostens eventuelle indflydelse på de målte eksponeringer og effekter i navlestrengsblodet i det større NEWGENERIS data-materiale.

Styrker og svagheder

Studiets styrke var, at to af de bedste biomarkører for genotoksisk eksponering, i.e. bulky DNA addukter, mikrokerner og en integreret eksponeringsbiomarker, i.e. AhR aktivering, blev målt sideløbende i den samme population bestående af 99 mor-barn par. Komplementerende metoder blev brugt til at karakterisere luftforureningseksponering og kostens potentielle indflydelse. Brugen af sammenlignelig metodologi muliggør, at det indsamlede materiale kan anvendes i studier med tilsvarende data fra andre studier.

Associationer mellem de målte forureningskoncentrationer og biomarkørerne er baseret på dataindsamling fra de 43 hjem, som det var muligt at besøge. Inde-ude forureningsforhold blev studeret med data indsamlet i tidligere AIRPOLIFE studier.

Konklusion

Resultaterne af disse studier viser, at eksponering af fostret gennem moderens blod for miljøforureninger resulterer i målbare DNA-skader samt dioxinlignende aktivitet. Der var en sammenhæng mellem forekomsten af DNA-addukter og mikrokerner i navlestrengsblod og eksponering for trafikrelateret luftforurening. Det antages, at der er øget helbredsmæssig risiko forbundet med et forhøjet niveau af DNA-addukter og mikrokerner i navlestrengsblod.

Afhandlingen bakker op om anvendelsen af biomarkører i navlestrengsblod fra mennesker, da de kan indsamles på en ikke invasiv måde efter informeret samtykke og derved tilvejebringe en detaljeret vurdering af eksponering

for miljøforureninger før fødslen.

Det indsamlede materiale anvendes sammen med tilsvarende materiale fra en efterfølgende indsamling i 2009 med 150 deltagende kvinder med spontane og planlagte fødselsforløb på Rigshospitalet, samt norske, engelske, spanske og græske mor-barn par i min nuværende forskning om de potentielle påvirkninger, som intrauterin eksponering for miljøforureninger målt via disse biomarkører kan have haft på de eksponerede kvinders fødselsudfald.

Tak

Særlig tak til de deltagende familier, Lisbeth E. Knudsen og Steffen Loft samt alle øvrige, som har medvirket i gennemførelsen af disse studier. Ph.d. studiet blev finansieret af et ph.d. stipendiat fra Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet samt midler fra NEWGENERIS (EU Contract, FOOD-CT-2005-016320), AIRPOLIFE (Forskningsrådsbevilling nr. 2052-03-16), DMU, DTU og forsøgsdyrenes værn.

Yderligere information:
Marie Pedersen,
mpedersen@creal.cat

Referencer

1. Pedersen M. Transplacental exposure to environmental pollutants: Biomarkers of exposures and effects in blood from mother-newborn pairs. PhD thesis. Department of Public Health, Section of Environmental Health, Faculty of Health Science, University of Copenhagen, 2010.
2. Pedersen M, Wichmann J, Autrup H, Dang DA, Decordier I, Hvidberg M, Bossi R, Jakobsen J, Loft S, Knudsen LE. Increased micronuclei and bulky DNA adducts in cord blood after maternal exposures to traffic-related air pollution. *Environ Res* 2009; 109(8):1012-20.

-
3. Pedersen M, Halldorsson TI, Mathiesen L, Mose T, Brouwer B, Hedegaard M, Loft S, Kleinjans J, Besselink H, Knudsen LE. Dioxin-like exposures and effects on estrogenic and androgenic exposures and micronuclei frequency in mother-newborns. *Environ Int* 2010;36:344-51.
 4. Merlo DF, Wild CP, Kogevinas M, Kyrtopoulos S, Kleinjans J. NewGeneris: A European Study on Maternal Diet during Pregnancy and Child Health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):5-10.
 5. Frederiksen M. Human exposure to polybrominated diphenyl ethers – an exposure study of pregnant women and their un- and newborn children. PhD thesis. Department of Public Health, Section of Environmental Health, Faculty of Health Science, University of Copenhagen and Department of Environmental Chemistry and Microbiology, Institute of National Environmental Research, University of Aarhus, 2010.
 6. Frederiksen M, Vorkamp K, Thomsen M, Knudsen LE. Et eksponeringsstudie af gravide kvinder og deres ufødte børn for bromerede flammehæmmere. *Miljø og Sundhed* 2010; 16(1):17-23.
 7. Vorkamp K, Thomsen M, Frederiksen M, Pedersen M, Knudsen LE. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the indoor environment and associations with prenatal exposure. *Environ Int* 2010 (in press).
 8. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytochrome assay. *Nat Protoc* 2007;2(5):1084-1104.
 9. Pedersen M, Vinzents P, Petersen JH, Kleinjans JC, Plas G, Kirsch-Volders M, Dostal M, Rossner P, Beskid O, Sram RJ, Merlo DF, Knudsen LE. Cytogenetic effects in children and mothers exposed to air pollution assessed by the frequency of micronuclei and fluorescence in situ hybridization (FISH): a family pilot study in the Czech Republic. *Mutat Res* 2006; 608(2):112-20.
 10. van Leeuwen DM, van Herwijnen MH, Pedersen M, Knudsen LE, Kirsch-Volders M, Sram RJ, Staal YC, Bajak E, van Delft JH, Kleinjans JC. Genome-wide differential gene expression in children exposed to air pollution in the Czech Republic. *Mutat Res* 2006;600(1-2):12-22.
 11. van Leeuwen DM, Pedersen M, Hendriksen PJ, Boorsma A, van Herwijnen MH, Gottschalk RW, Kirsch-Volders M, Knudsen LE, Sram RJ, Bajak E, van Delft JH, Kleinjans JC. Genomic analysis suggests higher susceptibility of children to air pollution. *Carcinogenesis* 2008; 29(5):977-83.
 12. Pedersen M. Biomonitoring af gravide. *Miljø og Sundhed* 2009;15(1):72-4.
 13. Hansen C, Asmussen I, Autrup H. Detection of carcinogen-DNA adducts in human fetal tissues by the 32P-postlabeling procedure. *Environ Health Perspect* 1993;99:229-31.
 14. Koppen G, Den HE, Nelen V, Van de Mierop E, Bruckers L, Bilau M, Keune H, van Larebeke N, Covaci A, Van De Weghe H, Schroyen C, Desager K, Stalpaert M, Baeyens W, Schoeters G. Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006). *Environ Int* 2009;35(7):1015-22.
 15. Halldorsson TI, Thorsdottir I, Meltzer HM, Strom M, Olsen SF. Dioxin-like activity in plasma among Danish pregnant women: dietary predictors, birth weight and infant development. *Environ Res* 2009;109(1):22-8.
 16. Olsen SF, Mikkelsen TB, Knudsen VK, Orozova-Bekkevold I, Halldorsson TI, Strom M, Osterdal ML. Data collected on maternal dietary exposures in the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(1):76-86.

Indemiljø

Forebygging av legionellasmitte - en veiledning. Vannrapport 115, Folkehelseinstituttet i Norge, september 2010.

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5583&MainArea_5661=5583:0:15,1134:1:0:0:::0:0&MainLeft_5583=5603:85892::1:5585:1:::0:0%09%09%09%09%09%09%09

Idekatalog, Akustik i storrumskontorer.

Se indeklimaportalen.

http://www.indeklimaportalen.dk/Indeklima/Stoej_og_akustik/Stoej_i_rummet/Idekatalog.aspx

Kemiske stoffer

Environmental risk limits for PFOS: A proposal for water quality standards in accordance with the Water Framework Directive, RIVM, 2010.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601714013.html>

Identification and assessment of alternatives to selected phthalates, Environmental Project 1341, Miljøstyrelsen, 2010.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2010/10/978-87-92708-00-7.htm>

Occupational exposure to chemicals and hearing impairment, The Nordic Expert Group, 2010.

<http://gupea.ub.gu.se/handle/2077/23240>

Levende celler, miljøgifter og kjemikalier, doktorafhandling, Folkehelseinstituttet i Norge, 2010.

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5585&MainArea_5661=5565:0:15,5147:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:86469::1:5694:1:::0:0%09%09%09%09%09%09%09

Klimaendringer

Climate change and communicable diseases in the EU Member States. Handbook marts 2010.

European Commission/ Public Health, 2010.

http://ec.europa.eu/health/publications/index_en.htm

Climate change and recreational water-related infectious diseases, RIVM, 2010.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/330400002.html>

Food and climate change: A review of the effects of climate change on food within the remit of the Food Standards Agency, Food Standards Agency, UK, oktober 2010.

http://www.foodbase.org.uk/results.php?f_category_id=&f_report_id=575

Luftforurening

Exchanging car trips by cycling in the Netherlands: A first estimation of the health benefits. RIVM, 2010.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/630053001.html>

Pulmonary Effects of Inhaled Diesel Exhaust in Young and Old Mice: A Pilot Project, Research report 151, The Health Effects Institute, september 2010.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=347>

Nanomaterialer

Grøn bog om nanoteknologi. Status, perspektiver og udfordringer for arbejdsmiljøet, 2010.
Se Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø's hjemmeside.

<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/?path=%7b7D80F2CA-9B15-4083-8467-339B25C3E3BC%7d&lang=da>

Støj

Noise Monitor 2009: Measurements and validation of environmental noise, RIVM, 2010.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/680740004.html>

Abstracts, proceedings og præsentationer fra konferencer

6.-10. juni 2010:

Twenty-Sixth International Neurotoxicology Conference: Unifying Mechanisms of Neurological Disorders: Scientific, Translational, and Clinical Implications, Portland, Oregon.

Abstract book.

<http://www.neurotoxicology.com/conf2009/conference.htm>

9.-11. juni 2010:

Water Pollution 2010, Bucharest, Rumænien.

Post conference report.

<http://www.wessex.ac.uk/10-conferences/water-pollution-2010.html>

21.-23. juni 2010:

Air Pollution 2010, Kos, Grækenland.

Post conference report.

<http://www.wessex.ac.uk/10-conferences/air-pollution-2010.html>

5.-10. september 2010:

IFEH 11th World Congress on Environmental Health: Global Health Protection From Sea to Sky, Vancouver, Canada.

Præsentationer.

<http://www.ifeh2010.org/>

13.-15. september 2010: Risk Analysis 2010, Algarve, Portugal.

Post conference report.

<http://www.wessex.ac.uk/10-conferences/risk-analysis-2010.html>

Kalender 2011

Der kan linkes til møder og konferencer via adressen:

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

Februar

4.-7. februar: International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, Wien, Østrig.

6.-9. februar: Biodefense and Emerging Diseases, Washington DC, USA.

6.-9. februar: Environmental Health 2011 Resetting our Priorities, Salvador, Brasilien.

21.-24. februar: 10th EBEA International Congress, Rom, Italien.

24.-27. februar: 6th International Conference on Emerging Zoonoses, Cancún, Mexico.

Marts

21.-24. marts: Analyzing Risk: Science, Assessment, and Management, Boston, MA, USA.

21.-25. marts: NIVA: Occupational Exposure to Electromagnetic Fields and Optical Radiation - detection and prevention of health risks, Saariselkä, Finland.

22.-24. marts: 21st CRC Real World Emissions Workshop, San Diego, CA, USA.

27. marts -1. april; Environmental Epigenomics and Disease Susceptibility, Asheville, NC, USA.

28.-29. marts: UKEMS / Dutch EMS-sponsored Workshop on Biomarker of Exposure and Oxidative DNA Damage and 7th GUM 32P-postlabelling Workshop, Münster, Tyskland.

April

5.-7. april: INRS Occupational Health Research Conference : Risks associated to Nanoparticles and Nanomaterials, Nancy, Frankrig.

10.-15. april: International Conference on Environment and Health, Edge Hill University, North-West England, UK.

Maj

9.-13. maj: NIVA: Occupational Skin Diseases, Gotland, Sverige.

13.-15. maj: The International Conference on Environmental Pollution and Public Health (EPPH2011), Wuhan, Kina.

17.-18. maj: 2nd International Symposium on Wood Dust, Portland, OR, USA.

17.- 19. maj: Light 2011, Poznan, Polen.

18.- 20. maj: International Conference on Non-Ionizing Radiation and Children's Health, Ljubljana, Slovenien.

19.-22. maj: Work, Stress, and Health 2011: Work and Well-Being in an Economic Context, Orlando, Florida.

22.-25. maj: 3rd International Conference on Risk Analysis and Crisis Response, Laredo, Texas, USA.

24.-27. maj: XXXI International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Dubrovnik, Kroatien.

25.-28. maj: 18th European Congress on Obesity, Istanbul, Tyrkiet.

29. maj-3. juni: Environmental Nanotechnology, Waterville Valley, N. USA..

29. maj - 3.juni: The 12th International Congress of Occupational Health. Neurotoxicity and Neurodegeneration: Local Effect and Global Impact, Xian, Kina.

Juni

2.-5. juni: 39th Int. MEDICHEM Congress on Occupational and Environmental Health in the Production and Use of Chemicals, Heidelberg, Tyskland.

5.-8. juni: Urban Transport 2011, Pisa, Italien.

5.-10. juni: Indoor Air 2011, Austin, Texas, USA.

5.-10. juni: 13th Meeting of the International Neurotoxicology Association, Xian, Kina.

6.-8. juni: 20th SRA-Europe Meeting; Multi-Risk Analysis in a Global World, Stuttgart, Tyskland.

15.-17. juni: International PhD Student Cancer Conference, The Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow, Scotland.

19.-22. juni: 4th International IUPAC Symposium on Trace Elements in Food, Aberdeen, Scotland.

21.-23. juni: Food and Environment 2011, New Forest, UK.

29. juni: NIVA: Exposure to Unintentionally Formed and Engineered Nanoparticles: Is there any difference in health effects? (part of the AIRMON conference 19-23 June), Loen, Norge.

Juli

21.-22. juli: Third International Conference on Climate Change: Impacts and Responses. Rio de Janeiro, Brazilien.

24.-28. juli: The 10th International IC BEN Congress, London, UK.

24.-29. juli: 10th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Halifax, Nova Scotia, Canada.

25.-27. juli: Environmental Health Risk 2011, Riga, Letland.

August

9.-12. august: 5th International Conference on Nanotechnology - Occupational and Environmental Health, Boston, Mass. , USA.

24.-27. august: First Symposium on Ethics of Environmental Health, Prag, Tjekkiet.

28.-31. august: EUROTOX 2011, Paris, Frankrig.

29.-31. august: NIVA: Nordic Occupational Cancer Studies, Åland, Finland.

31. august - 3. september; 4th European Conference on Chemistry for Life Sciences, Budapest, Ungarn.

September

7.-9. september: The 22nd International Conference on Epidemiology in Occupational Health - EPICOH 2011, Oxford, UK.

13.-16. september: Twenty-Third Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Barcelona, Spanien.

19.-21. september: Air Pollution 2011, Malta.

26.-30. september: NIVA: Biological Measures of Stress in Relation to Occupational Health, København.

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

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

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

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!