

---

# miljø og sundhed

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter

Formidlingsblad nr. 25, september 2004

---

Læs i dette nummer om

interventionsundersøgelser af antioxidanter

er det fedt med sukker?

helbred og støj i arbejdsmiljøet

er legionærsygdom mere almindelig end vi tror?

Se også

aktuelle publikationer

kalenderen

---

---

## Indhold

Interventionsundersøgelser af vitamin C og anthocyaninernes effekt på oxidative DNA skader i humane leukocytter .....	3
Er det fedt med sukker?.....	11
Helbred og støj i arbejdsmiljøet .....	15
Er legionærsygdom mere almindelig end vi tror og hvordan smittes de fleste patienter? .....	18
Ph.d afhandling .....	21
Aktuelle publikationer.....	23
Kalenderen .....	24

## Miljø og sundhed

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

### Udgives af:

Indenrigs- og Sundhedsministeriets  
Miljømedicinske Forskningscenter

### Redaktion:

Steffen Loft (ansv.)  
Lis Keiding  
Hilde Balling

10. årgang, nr. 25, september 2004.

Oplag 1.000, tilsendes gratis ved henvendelse til:

ISMFs sekretariat, Sundhedsstyrelsen  
e-mail: [post.ismf@sst.dk](mailto:post.ismf@sst.dk)

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: Quickly Tryk  
ISSN 1395-5241  
ISSN elektronisk 1601-4146  
URL: <http://www.ismf.dk/blad/ms0402.pdf>

---

---

# Interventionsundersøgelser af vitamin C og anthocyaniners effekt på oxidative DNA skader i humane leukocytter

*Af Peter Møller og Steffen Loft, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet*

---

## Introduktion

Cancer er en af de mest almindelige folkesygdomme og dødsårsager i Danmark med ca. 30.000 nye cancertilfælde og 12.000 dødsfald årligt [1]. Mekanistisk set synes det første trin i carcinogenesen at være skade på DNA, som kan medføre en varig forandring af cellen. Langt størstedelen af de kendte og mistænkte carcinogener på den danske liste over kræftfremkaldende stoffer er netop DNA beskadigende.

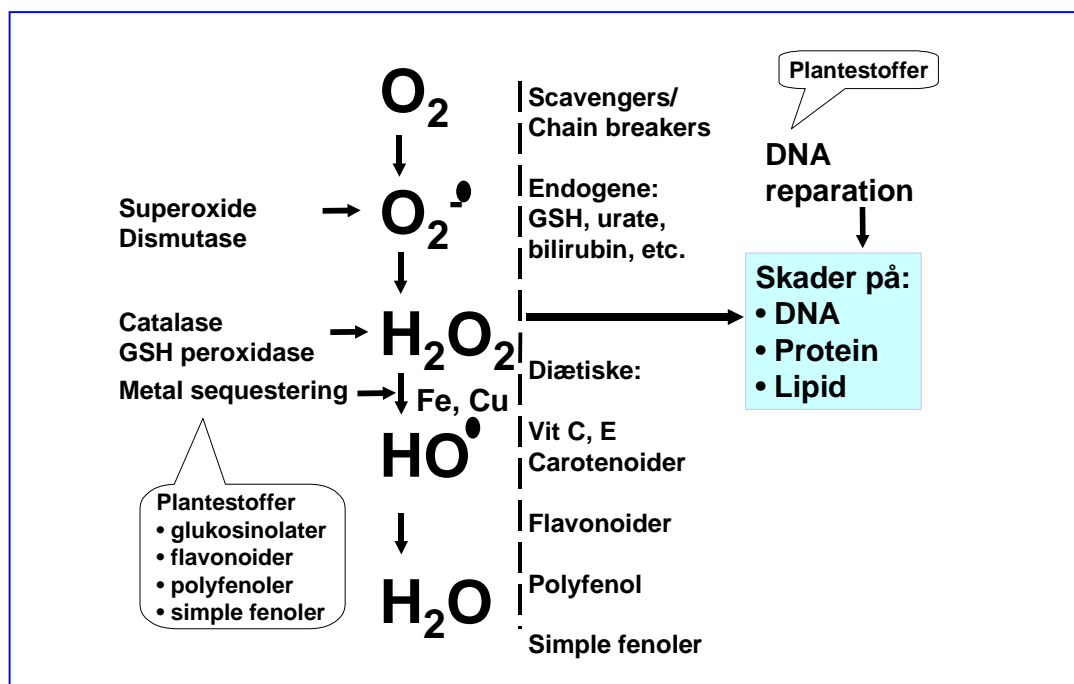
Der findes en række fremmedstoffer, der i toksikologisk sammenhæng er skadelige som følge af dannelse af reaktive oxygen species (ROS) [2]. Derudover dannes ROS hele tiden i kroppen ved den normale mitokondrielle respiration, og mange celler i immunforsvaret kan danne ROS i forbindelse med immunologiske reaktioner. Heldigvis forefindes der i kroppen et meget kompliceret antioxidant forsvarssystem, der kan fjerne ROS eller reparere skader forårsaget af ROS (figur 1). Oxidativt stress kan defineres som en ubalance i forholdet mellem ROS og det antioxidante forsvarssystem, hvor der dannes flere ROS end cellerne er i stand til at forsvare sig imod. Der er således mulighed for at oxidativt stress opstår ved en øget dannelse af ROS, ved nedsat antioxidant forsvar eller ved en kombination af begge. Øget dannelse af ROS ses ved en række sygdomme, f.eks. reumatiske sygdomme, neurodegenerative lidelser, diabetes og cancer [2]. Det er dog usikkert om ROS er kausalt forbundet med disse sygdomme. Der er således også uklarhed om indtagelse af antioxidanter kan forebygge opståen eller udvikling af sygdom. Det vil dog ud fra et folkesundhedsmæssigt synspunkt have vidtrækkende samfundsmæssig betydning, hvis indtagelse af enkelte antioxidanter kan nedsætte risikoen for de store be-

folkningssygdomme eller nedsætte sygeligheden, hvis sygdommen er opstået.

Nærværende forskningsprojekt har til formål at undersøge effekter af intervention med antioxidanter på intermediære endepunkter i form af oxidative DNA skader, som kan være relateret til risiko for udvikling af cancer. Der er med støtte fra Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter via programmet ”Miljømedicinsk forskning på kræftområdet” gennemført undersøgelser af den beskyttende effekt af vitamin C og af solbærekstrakt (anthocyanin) på niveauet af oxidative DNA skader i leukocytter hos mennesker. Herudover indeholder artiklen en kritisk gennemgang af alle antioxidant interventionsstudier, der har anvendt oxidative DNA skader som intermediært endepunkt.

## Hvad er en antioxidant?

En meget bred definition af antioxidanter er stoffer, der i begrænset koncentration hæmmer eller forhindrer oxidation af andre stoffer [2]. Der ligger således ikke nogen mekanistiske overvejelser til grund for denne definition, idet en antioxidant kan have en direkte interagerende virkning ved at inaktivere oxidanter eller kan påvirke regulationen af kroppens antioxidante forsvarssystemer eller reparationssystemer. Den langt mest velundersøgte antioxidante mekanisme er den direkte interaktion med ROS, hvorved antioxidanten selv omdannes til et ROS, der dog er mindre reaktivt. Den primære virkning bliver, at antioxidanten er med til at bryde de kædereaktioner, som ROS forårsager, hvilket også har afstedkommet, at antioxidanter tidligere blev benævnt som kædereaktionsbrydere (eng. chain breakers).



Figur 1. Typer af antioxidante forsvarssystemer. Reaktive oxygen species (eksemplificeret ved Fenton reaktionen i figuren) fjernes bl.a. af en række enzymatiske antioxidante forsvarssystemer og uspecifikke antioxidanter (benævnt ”scavengers/chain breakers”). Oxidative skader på biomolekyler fjernes af relativt specifikke reparationssystemer. Plantestoffer, der indeholder antioxidanter, øger dels mængden af uspecifikke antioxidanter, og kan måske også øge aktiviteten af antioxidante forsvarsenzymer og reparationssystemer.

De fleste mennesker indtager dagligt antioxidanter ved indtagelse af frugter og grøntsager, men også som konserveringsmidler i fødevarer. Der findes også en lang række drikkevarer, der indeholder antioxidanter, hvoraf rødvin og te kan nævnes. Derudover indtager mange mennesker antioxidanter i form af vitamintabletter og naturmedicin. Der er en udbredt opfattelse i befolkningen af at antioxidanter er sunde. Man skal dog holde sig for øje, at diætiske antioxidanter kun udgør en lille del af det meget komplicerede antioxidante forsvarssystem (figur 1). Det antioxidante forsvarssystem udgøres skematisk af en række enzym-systemer, der har til formål at fjerne relativt specifikke typer af ROS, f.eks. fjernes superoxid anioner af superoxid dismutase og hydrogen peroxid fjernes af glutathion peroxidase og katalase. Herudover findes der en række endogene antioxidante molekyler, der kan inaktivere ROS, bl.a. bilirubin, glutathion og urat. Denne virkning benævnes i engelsksproget littera-

tur som scavenger, altså en uspecifik interaktion mellem ROS og en antioxidant. Det er inden for sidstnævnte kategori, at diætiske antioxidanter typisk befinder sig. En del af plantestofferne menes dog også at øge ekspres-sionen af organismens egne antioxidant-enzym-er [3].

### Typer af diætiske antioxidanter

I relation til antioxidant interventionsstudier er der først og fremmest lavet en lang række forsøg med vitamin C og vitamin E. Vitamin C er vandopløselig og findes i høje mængder i en række citrusfrugter (kiwi, appelsin, citron), mens vitamin E er fedtopløselig og findes typisk i olier (f.eks. majsolie). Herudover har karotenoiderne (lykopen,  $\beta$ -karoten, lutein) været genstand for flere undersøgelser. Disse er karakteristiske som gule, røde eller orange pigmenter i bl.a. tomater og gulerødder. En anden meget stor gruppe antioxidanter er flavonoiderne, bl.a. *epikatechin* i grøn og sort te, catechin i

---

rødvin, *kaempferol* i f.eks. broccoli, julesalat, porre, radise, *quercetin* i løg, hovedsalat, te, rødvin, *naringenin* i citrusfrugt og *antocyaniner* i bl.a. rødvin, solbær og blåbær.

Den antioxidante effekt af plantestofferne undersøges ofte eksperimentelt i cellekulturer ved at undersøge stoffernes evne til at hæmme dannelsen af oxidative skader, forårsaget af et kendt prooxidant stimulus, f.eks. hydrogenperoxid eller ioniserende stråling. Derudover kan virkningen af plantestofferne undersøges i eksperimentelle dyresystemer eller ved indtagelse hos mennesker. I sidstnævnte undersøgelser vil biotilgængeligheden af antioxidanterne spille en afgørende rolle, idet en lang række plantestoffer kun optages i ringe mængder.

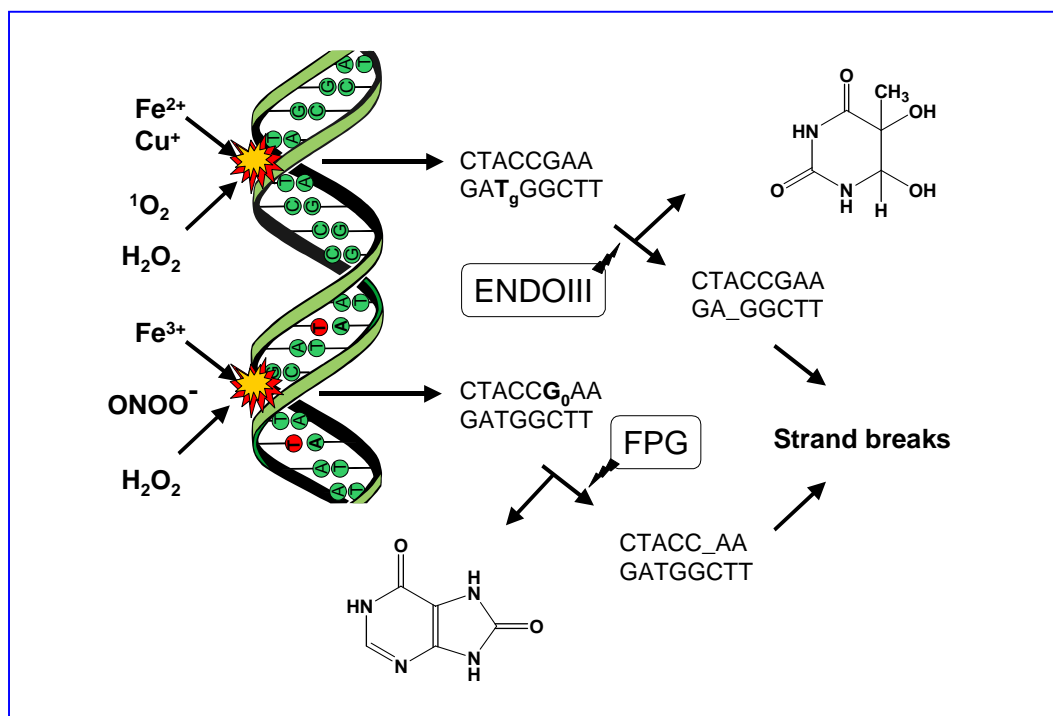
### Måling af oxidative DNA skader

Den sygdomsbeskyttende effekt af antioxidanter kan belyses i traditionelle epidemiologiske undersøgelser med kohortedesign. Interventionsundersøgelser vedr. forebyggelse af sygdomme som kræft eller hjertekarsygdom er meget kostbare og stort set kun gennemførlige med et acceptabelt kontrolleret design med antioxidanter, der kan gives i tabletform. Alternativt kan man forsøge at belyse mekanismer og sammenligne antioxidanter i supplementform og indtag af frugt og grønt ved at anvende biologiske målinger (biomarkører), som belyser effekter, der afspejler sig i cellernes makromolekyler. I relation til cancer har man kendskab til en lang række oxidative DNA skader [4;5]. Disse kan groft set inddeles i tre grupper, hvor en gruppe er kendetegnet ved at være oxidationer på nukleotid-baserne, der ikke forårsager nævneværdige forandringer af nukleotidets molekylemasse. Den anden type oxidative DNA skader er større forandringer, som medfører en øget molekylemasse af nukleotidet og de forandrer typisk den spirale struktur af DNA strengene (f.eks. exocycliske DNA skader). En tredje type skader er brud på DNA strengene. Der har specielt været fokus på de små strukturelle skader og strengbrud i de biomarkør-baserede antioxidante interventionsstudier, hvilket sikkert er begrundet i, at antallet af skader er højt, at de er mulige at må-

le og at der foreligger en stor mængde litteratur om deres reparation og præmutagene potentiale.

Der er specielt to typer af metoder, der har været anvendt til at måle oxidative DNA skader i leukocytter i forbindelse med antioxidante interventionsstudier. Den ene er analyse af 7-hydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxodG). Denne specifikke DNA skade kan måles ved en række forskellige metoder, herunder gas kromatografi/masse spektrometri (GC/MS), højtryksvæske kromatografi med elektrokemisk detektion (HPLC-ED) eller mere specifikt med tandem masse spektrometri og immunologiske metoder (ELISA). Anvendelsen af nogle af disse metoder (specielt GC/MS) har været kritiseret voldsomt, fordi selve analysemetoden forårsager dannelse af 8-oxodG [6;7]. En anden metode er at behandle celler med enzymer, der genkender et spektrum af oxidative DNA skader. Der findes en række forskellige metoder, der bygger på dette princip, men specielt en metode kaldet enkelt celle gel elektroforese (eller comet metode) har været anvendt i flere antioxidant interventionsstudier (figur 2). I princippet måler comet metoden DNA strengbrud. Man kan behandle cellerne med forskellige enzymer, der vil fjerne oxidative DNA skader og forårsage strengbrud. Et enzym kaldet formamidopyrimidin DNA glykosylase (FPG) genkender oxiderede puriner (bl.a. 8-oxodG og en række skader, hvor purinringen er brudt), og et andet enzym kaldet endonuclease III genkender oxiderede pyrimidiner (bl.a. thymidin glycol, 5-hydroxy-2'-deoxycytidine og 5-hydroxyuridine). Mængden af FPG eller endonuclease III sensitive skader fås ved differencen mellem prøver, der er behandlet med og uden enzym.

En anden undersøgelse, der hyppigt anvendes, er *ex vivo* sensitivitet over for et oxidant stimulus. Hvis isolerede celler udsættes for hydrogenperoxid eller ioniserende stråling, der forårsager oxidative DNA skader eller strengbrud, kan man undersøge cellernes evne til at modstå en kendt påvirkning af oxidativt stress.



Figur 2. Eksempel på detektion af oxidative DNA skader ved comet metoden. Leucocytyter lyses i en agarose gel og den tilbageværende cellekerne behandles med to forskellige DNA reparationsenzymmer, der dels kan genkende oxiderede pyrimidiner (f.eks. fjernes thymidin glycol ( $\text{T}_g$ ) af ENDOIII) og oxiderede puriner (f.eks. fjernes 8-oxodG ( $\text{G}_0$ ) af FPG proteinet). Enzymerne fjerner skaderne fra DNA strengen og efterlader et strengbrud. De ekstra strengbrud i prøver behandlet med enzymerne er et udtryk for ENDOIII eller FPG sensitive skader.

### Indtagelse af vitamin C og E tabletter hos mandlige rygere

Dette studie var designet som et placebo-kontrolleret 4-ugers interventionsstudie, hvor mandlige rygere indtog vitamintabletter indeholdende vitamin C og E [8]. Forsøgspersonerne havde relativt lav vitamin C koncentration i blodet inden forsøgsstart, formentlig grundet lav indtagelse og større omsætning pga. rygning. Dette kan være grunden til, at disse personer også havde relativt høje niveauer af oxidative DNA skader i blodcellerne (f.eks. ca. 1300 FPG skader per celle). Forsøgspersonerne blev opdelt i tre grupper, der fik tabletter med normal frigivelse af vitamin C, langsom frigivelse af vitamin C eller inaktive tabletter (placebo). Vitamin E formuleringen var den samme i tabletterne med vitamin C. Der blev udtaget prøver 4-8 timer efter indtagelse af den første tablet og efter 4 ugers indtagelse. Studiet

viste, at de to aktive tabletter reducerede niveauet af både ENDOIII og FPG sensitive DNA skader i de første timer efter indtagelse af den første tablet. Efter 4 ugers indtagelse sås dog kun en beskyttende effekt ved indtagelse af tabletterne med langsom frigivelse af vitamin C. Denne forskel mellem de to vitamin C tabletter kunne ikke forklares ved forskelle i plasmakoncentrationen af vitamin C eller induktion af DNA reparationsgenet OGG1, som fjerner FPG sensitive skader. Det er muligt, at den beskyttende effekt af tabletterne med langsom afgivelse af vitamin C kunne bero på, at svingningerne i plasmakoncentrationen er mindre end ved normale vitamin C tabletter. En umiddelbar følgeslutning heraf kan være, at vitamin C indtaget i en form, som formidler en langsom afgivelse, som f.eks. i frugt og grøntsager, er mere beskyttende end vitamintabletter med hurtig afgivelse.

---

## Indtagelse af solbærekstrakt eller anthocyanin

Dette studie var designet som et placebo-kontrolleret 3-ugers interventionsstudie, hvor forsøgspersonerne, afhængig af deres kropsvægt, drak 475-1000 ml saft per dag [9]. En række *in vitro* forsøg har vist, at anthocyaniner har anti-oxidant effekt, mens der i cellekulturer eller dyreforsøg har været rapporteret modstridende resultater. Forsøgspersonerne var opdelt i tre grupper, der fik solbærekstrakt (bestående af anthocyanin og en række andre kendte antioxidanter, bl.a. vitamin C), anthocyanin eller en inaktiv saft (placebo). Generelt var der ikke nogen forskel i niveauet af oxidative DNA skader før og efter interventionen hos nogen af grupperne, hvilket kan være fordi niveauet af DNA skader generelt var meget lavt ved forsøgsstart hos denne befolkningsgruppe (f.eks. var der under 200 FPG skader per celle). Det er meget sandsynligt, at dette steady-state niveau er svært at reducere ved indtagelse af antioxidanter.

## Gennemgang og analyse af antioxidant interventionsstudier

Der er gennemført et ret betydeligt antal interventionsstudier i relation til antioxidanter og biomarkører for oxidativ DNA skade, som muliggør en systematisk gennemgang. Forskellighederne i undersøgelserne tillader dog ikke formelle metaanalyser. Der er varierende resultater i de forskellige studier, hvilket kunne skyldes forskelle i interventioner, populationer, målte biomarkører og ikke mindst i forsøgsdesignet. Især kan periodeeffekter være problematiske, da flere af de anvendte biomarkører viser sæsonvariation [10;11], som kun vil afsløres, hvis der benyttes et parallelt design.

Vi har foretaget en systematisk gennemgang af antioxidant interventionsstudier, hvor vi satte som inklusionskriterium, at studierne havde undersøgt niveauet af 8-oxodG eller anvendt comet metoden (eller andre lignende metoder) til at undersøge oxidative DNA skader i leukocyter. Dette kriterium blev etableret i erkendelse af, at de fleste undersøgelser netop om-

fatter 8-oxodG eller comet metoden og andre metoder og DNA læsioner er mindre validerede som mål. Leukocyter omfatter i nogle undersøgelser leukocyter, hvor DNA f.eks. oprensnes fra fuldblod, og omfatter i andre undersøgelser isolerede mononukleære blodceller og lymfocytter.

Studierne blev identificeret ved systematiske søgninger i *Medline* og *Web of Science* databaser og egen viden genereret ud fra deltagelse i relevante konferencer og referencelister. Alle antioxidant interventionsstudier blev evalueret ved antal forsøgspersoner, alder, rygestatus, varighed af supplementperiode og udvaskningsperiode. Undersøgelserne blev opdelt i studier af enkelte antioxidanters virkning, multiantioxidant supplement og supplement af fødevarer (f.eks. tomatjuice).

For at evaluere designet af studierne udviklede vi et simpelt scoringssystem (score fra nul til tre). Hvis studiet inkluderede en placebo gruppe eller placeboperiode fik det et point. Hvis placeboperioden tidsmæssigt faldt sammen med antioxidant supplementet, tildeltes studiet et point. Endnu et point kunne gives, hvis der efter supplementsperioden var en periode, hvor effekten blev undersøgt efter at forsøgspersonerne var vendt tilbage til habituel kost. Scoringssystemet kan eksempelvis skelne mellem sekventielle studier (score = 0), placebo-kontrollerede parallelle eller cross-over studier (score = 2) og placebo-kontrollerede studier med opfølgning efter supplementperioden (score = 3).

For at vurdere den statistiske styrke studierne imellem beregnede vi antallet af forsøgspersoner, der var nødvendigt for at detektere en 50% forskel (baseret på  $\alpha = 5\%$  og  $\beta = 20\%$  for forskel mellem to grupper). Styrkeberegningen blev foretaget på basis af baseline værdier. For comet metode endepunkter anvendte vi data fra strengbrud, fordi disse forefindes i hovedparten af artiklerne (modsat skader detekteret af enzymer eller *ex vivo* sensitivitet). Da der ikke er taget forbehold for, at det statistiske design i interventionsstudier kan være baseret på gentagne målinger, er styrkeberegningen ikke et

---

mål for studierne faktiske styrke, men udelukkende anvendt for at sammenligne studierne.

Vi identificerede 41 longitudinelle studier og 6 korttidsstudier, der opfyldte inklusionskriterierne. 26 af de longitudinelle studier og 5 af korttidsstudierne er tidligere indgået i en analyse [12;13], som senere er blevet opdateret [14]. Der synes generelt at være en tendens til at undersøgelser af korttidseffekter af antioxidant interventioner viser en sammenhæng mellem indtagelse af antioxidant og færre oxidative DNA skader eller sensitivitet over for *ex vivo* oxidant behandling. Ligeledes synes der at være tendens til at indtagelse af vitamin C, i tabletform eller frugter med højt vitamin C indhold, reducerer oxidativ DNA skade eller sensitivitet inden for få timer og effekten er relativt hurtigt forsvundet igen. Modsat synes karotenoider eller karotenoid-holdige produkter at have maksimal beskyttende effekt senere end vitamin C, hvilket sandsynligvis kan forklares ud fra optagelseshastighed. Effekten af karotenoider synes dog at være mere tvivlsom end af vitamin C.

Tabel 1 angiver resultatet af de longitudinelle studier, styrkeberegning og studiedesign scoren. Det kan ses, at ca. halvdelen af de longitudinelle studier rapporterer en beskyttende effekt af antioxidant indtagelse. Der var en tydelig tendens til at der ved måling af strengbrud ikke sås nogen effekt af antioxidant indtagelse, mens fordelingen af andre typer af oxidative DNA skader og *ex vivo* sensitivitet ikke var forskellig mellem studier, der viste beskyttende eller ingen effekt. Ligeledes var der ingen afhængighed mellem resultatet af studiet og om der indgik rygere, længden af udvaskningsperioden, længden af supplementperioden eller hvilken type antioxidant, der var indtaget. Styrken til at vise en forskel på 50% i studiet var heller ikke forskellig mellem de studier, der viste ingen eller beskyttende effekt. Mest bemærkelsesværdigt er det, at svage studiedesigns synes at have større tendens til at vise statistisk signifikante effekter.

## Kommentar

Det mest betydende fund ved den systematiske undersøgelse af antioxidant interventionsstudier er, at studiedesignet synes at have stor betydning for resultatet af undersøgelserne og desværre er der en kedelig tendens til at de svage studiedesigns viser beskyttende effekt af antioxidant. Grunden til at de svage studier har større tendens til at blive statistisk signifikante er muligvis, at de ikke er kontrolleret for periodeeffekter, dvs. at effekten af at indgå i et studie ikke kan skelnes fra behandlingen. Derudover vides, at biomarkør-baserede metoder kan påvirkes af faktorer, der ikke er relateret til studiet. F.eks. har flere studier vist sæsonvariation i DNA skader, målt ved comet metoden [10;11]. På den anden side er det optimale design, med parallelle grupper og måling både før og efter intervention, det mest krævende mht. nødvendigt antal forsøgspersoner for at opnå tilfredsstillende statistisk styrke. Effektforskellen er typisk under 50% mellem placebo- og supplementgrupperne i mange af de placebo-kontrollerede studier. En forskel på 50% mellem placebo- og supplementgrupper er rimelig, når det tages i betragtning, at variationskoefficienten for placebogruppen eller basisværdier typisk er 30%-100% for metoder til undersøgelse af oxidative DNA skader. Det vil være ønskværdigt og relevant med statistisk styrke i interventionsstudier, som kan detektere forskelle på 20-30%.

Der kan påpeges flere svagheder i biomarkør-baserede undersøgelser, bl.a. at den habituelle kost typisk er relativt rig på antioxidant og at forsøgspersonerne ikke er udsat for oxidativ stress. Herudover har korttidsstudierne vist, at effekten af antioxidant er kortvarig, hvilket kan betyde, at blodprøver fra fastende forsøgspersoner ikke giver et realistisk billede af den antioxidante effekt. Fremtidige studier bør inkludere personer, der er udsat for oxidativ stress med lavt habituel antioxidant indtag og tidsvinduet for den antioxidante effekt bør nøje undersøges. Vide fortolkninger på baggrund af interventionsstudierne er også problematiske, fordi generalisering fra leukocytter til alle kroppens celler er tvivlsom. Der er meget spar-



Tabel 1. Sammenligning af studier, der viser beskyttende eller ingen effekt af antioxidanter på niveau af oxidative DNA skader i leukocytter<sup>1</sup>

	Studier der viser beskyttende effekt	Studier der viser ingen effekt	Statistik
Studie design styrke	1.1 ± 0.9 (n = 22)	2.0 ± 0.7 (n=19)	P < 0.01
Streng brud	3	20	P < 0.001
ENDOIII skader	7	7	Ns
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> sensitivitet	7	13	Ns
8-OxodG (FPG skader)	9 (2)	6 (5)	Ns
Type (enkelt, multipel, naturlig) <sup>2</sup>	8/2/12	10/1/8	Ns
Inkludering af rygere	7 ud af 19	3 ud af 18	Ns
Interventionsperiode (dage)	28 (14-42)	26 (14-56)	Ns
Udvaskningsperiode (dage)	0.0 (0-14)	0.0 (0-7)	Ns
Styrke til at detektere 50% forskel	8 ud af 17	8 ud af 13	Ns

<sup>1</sup> Data i tabellen er uddraget på baggrund af reference [12;14]. Data er enten middelværdi ± standard deviation eller median (25%-75% kvartil). Statistiske analyser er enten t-test eller  $\chi^2$ -test

<sup>2</sup> Opdelt som enkelt antioxidant, flere antioxidanter eller en naturlig fødevarer (f.eks. gulerødder).

som viden om effekten af antioxidanter i vævstyper, hvori hovedparten af humane cancers diagnosticeres, f.eks. lunger, colorectum, bryst, og prostata.

Det er vigtigt at understrege, at selvom indtagelse af antioxidanter ikke synes at have den beskyttende effekt på intermediære endepunkter i form af DNA skader som tidligere antaget, bør man ikke generalisere dette til indtagelse af frugt og grøntsager. Der er stærk epidemiologisk evidens for at indtagelse af frugt og grøntsager forebygger mod udviklingen af en række folkesygdomme, herunder cancer. Dette beror sandsynligvis på, at frugt og grøntsager indeholder en række stoffer, der synes at have effekter, der forebygger sygdom, bl.a. modulation af metaboliske enzymer og kolesterolsyntese, stimulering af immunsystem, nedsat trombocyt aggregation, modulering af steroid hormonsyntese og koncentration, blodtryksreduktion og antiviral aktivitet [17]. Pudsigt nok synes nogle af disse effekter at være induceret af bioaktive indholdsstoffer i kosten, som også er antioxidanter.

*Note:*

*Dette projekt har modtaget finansiel støtte fra Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter (forskningsprogrammet: Miljømedicinsk forskning på kræftområdet). Anthocyanin interventionsstudiet var et internationalt samarbejde med Riitta Freese, (University of Helsinki, Finland) og vitamin C studiet foregik i samarbejde med Michael Viscovich og Henrik E. Poulsen (Rigshospitalet) og Jens Lykkesfeldt (Den Kongelige Veterinær- og Landbohøjskole).*

## Referencer

1. Dryer L, Winther JF. *Kræft og forebyggelse i Danmark*. Ugeskr Læger 2001;163:430-8.
2. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, Oxford 1999.

- 
3. Jackson MJ, Papa S, Bolanos J, Bruckdorfer R, Carlsen H, Elliott RM, Flier J, Griffiths HR, Heales S, Holst B, Lorusso M, Lund E, Moskaug JØ, Moser U, Paola MD, Polidori MC, Signorile A, Stahl W, Vina-Ribes J, Astley S. *Antioxidants, reactive oxygen and nitrogen species, gene induction and mitochondrial function*. Mol Aspects Med 2003;23:209-85.
  4. Møller P, Wallin H. *Adduct formation, mutagenesis and nucleotide excision repair of DNA damage produced by reactive oxygen species and lipid peroxidation products*. Mutat Res 1998;410:271-90.
  5. Loft S, Poulsen HE. *Measurement of oxidative damage to DNA nucleotide bases in vivo*. In Dizdaroglu M, Karakaya AE (eds). *Advances in DNA damage and repair*. Kluwer Academic/Plenum Press, New York, 1999, pp 267-81.
  6. ESCODD (European Standards Committee on Oxidative DNA Damage). *Comparison of different methods of measuring 8-oxoguanine as a marker of oxidative DNA damage*. Free Rad Res 2000;32:333-41.
  7. ESCODD (European Standards Committee on Oxidative DNA Damage). *Comparative analysis of baseline 8-oxo-7,8-dihydroguanine in mammalian cell DNA, by different methods in different laboratories: an approach to consensus*. Carcinogenesis 2003;23:2129-33.
  8. Møller P, Viscovich M, Lykkefeldt J, Loft S, Jensen A, Poulsen HE. *Vitamin C supplementation decreases oxidative DNA damage in mononuclear blood cells of smokers*. Eur J Nutr 2003 (in press).
  9. Møller P, Loft S, Alftan G, Freese R. *Oxidative DNA damage in circulating mononuclear blood cells after ingestion of blackcurrant juice or anthocyanin-rich drink*. Mutat Res 2004;551:119-26.
  10. Møller P, Wallin H, Holst E, Knudsen LE. *Sunlight induced DNA damage in human mononuclear cells*. FASEB J 2002;16:45-53.
  11. Sørensen M, Autrup H, Hertel O, Wallin H, Knudsen LE, Loft S. *Personal exposure to PM2.5 and biomarkers of DNA damage*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:191-6.
  12. Møller P, Loft S. *Oxidative DNA damage in white blood cells of humans in dietary antioxidant intervention studies*. Am J Clin Nutr 2002;76:303-10.
  13. Møller P, Loft S. *Oxidative DNA skader i leukocytter hos mennesker i antioxidantinterventionssudier*. Ugeskr Læger 2004;166:1902-4.
  14. Møller P, Loft S. *Interventions with antioxidants and nutrients in relation to oxidative DNA damage and repair*. Mutat Res 2004;551:79-89.
  15. Møller P, Vogel U, Pedersen A, Dragsted LO, Sandström B, Loft S. *No effect of 600 g fruit and vegetables per day on oxidative DNA damage and repair in healthy human non-smokers*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:1016-22.
  16. Loft S, Poulsen HE. *Antioxidant intervention studies related to DNA damage, DNA repair and gene expression*. Free Rad Res 2000;33: S67-S83.
  17. Lampe J. *Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies*. Am J Clin Nutr 1999; 70(Suppl):475S-490S.

## Den Centrale Videnskabsetiske Komité har fået ny hjemmeside

På [www.cvk.im.dk](http://www.cvk.im.dk) finder man information om det videnskabsetiske komitéssystem og Den Centrale Videnskabsetiske Komité.

Målgrupperne for hjemmesiden er primært personer, der overvejer at blive forsøgspersoner, og forskere, der skal anmelde et biomedicinsk forskningsprojekt.

På hjemmesiden er der links til alle relevante myndigheder og organisationer i Danmark og udlandet, ligesom relevante konferencer på det biomedicinske område vil kunne findes her.

---

## Er det fedt med sukker?

Af Lars O. Dragsted<sup>1</sup> og Ulla Vogel<sup>2</sup>

---

**Skal man helst skære ned på fedtet, sukkeret, eller kalorieindholdet i det hele taget? Vi har undersøgt effekten af at spise meget sukker eller meget fedt i forhold til risikofaktorer for kræft hos rotter.**

Fedt har været en ildset kostkomponent i de sidste 40 år og er det stadig, aktualiseret af den tiltagende fedmeepidemi. Det ses også tydeligt af alle de lightprodukter, man kan få, hvor fedt er erstattet af vand og emulgatorer. Animalsk fedt er bl.a. mistænkt for at være en risikofaktor for tarmkræft. Man har ment, at fedt kunne være kræftfremkaldende ved at øge det oxidative stress, f.eks. i tarm og lever, som er nogle af de organer, der omsætter fedtet. Der er et stort antal undersøgelser af fedt og sygelighed, og selvom der er en del modstridende resultater, kan man sige, at associationen til kroniske lidelser er stærkere til fedme end til kostens fedt som sådan. Der foreligger langt færre undersøgelser af sukker og det er foreløbig kun associeret til risiko for tarmkræft i ét prospektivt epidemiologisk studie.

Selvom man måske synes at vi spiser det samme altid, ændrer vores kost sig langsomt over tid. Danskernes sukkerforbrug steg voldsomt frem til 1950'erne og har siden udvist et lille fald, men fordelingen er anderledes med et meget højt nuværende indtag fra søde læskedrikke. Vi spiser også færre fibre, fordi vi spiser flere højtforarbejdede og raffinerede fødevarer og fordi rugbrødet og kartoflerne i vidt omfang er erstattet af hvidt brød, hvide ris og pasta.

Vores kost består efter vægt hovedsagligt af fire komponenter: vand, kulhydrater, fedt og proteiner. Blandt kulhydraterne er nogle fordøjelige, andre har karakter af fibre. Nogle fibre er ikke kulhydrater, men tilhører gruppen

af polyphenoler fra plantecellevæggene. Dertil kommer en uendelighed af sporstoffer i form af vitaminer og mineraler samt forskellige komplekse forbindelser, der ikke er næringsstoffer, bl.a. sekundære plantemetabolitter i frugt og grøntsager.

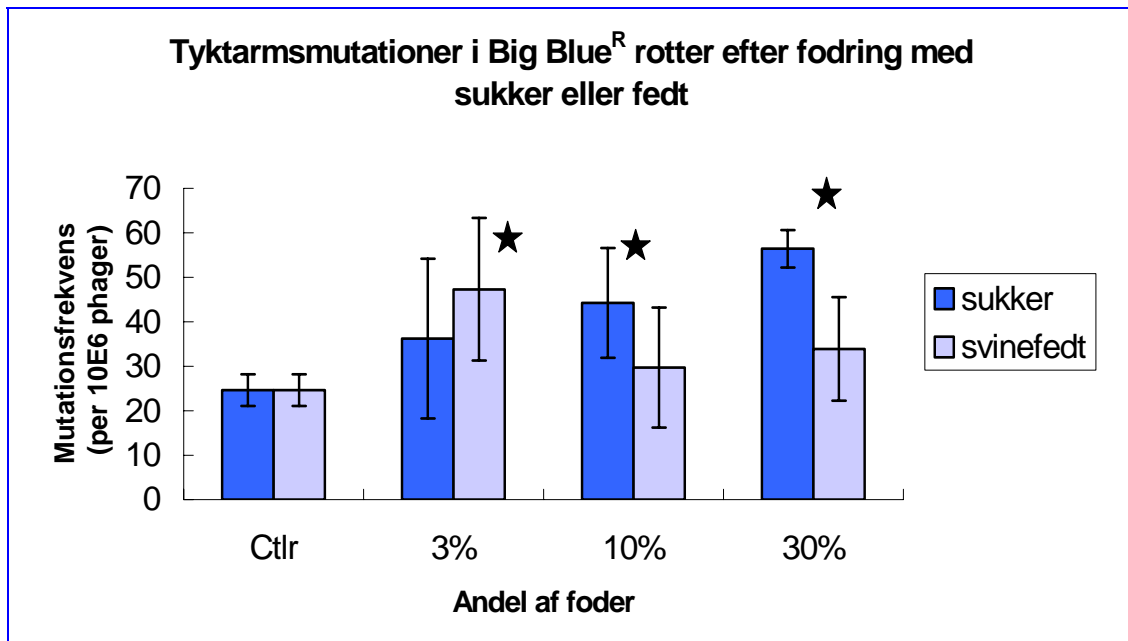
Hvis man skal undersøge effekten af enkelte vitaminer eller andre sporstoffer, ændrer man på under en promille af maden i vægt. Hvis man derimod ændrer på forholdet mellem kulhydrat og fedt, ændrer man på flere parametre samtidigt. Dels ændrer man drastisk på energitætheden af maden, hvis man for alvor øger det relative indtag af fedt, dels ændrer man kraftigt på fiberindholdet af kosten, hvis man fjerner grove kornprodukter, rodfrugter og grøntsager for at erstatte dem med sukkerholdige varer eller med fedt. Hvis man erstatter mad med slik og kager, fjerner man også vitaminer og mineraler, samtidig med at man øger mængden af fedt og sukker. Erstatte man tillige lette mælkeprodukter eller vand med søde mælkedrikke og sodavand, forøger man yderligere sukkerindtaget.

Oxidative skader kan føre til mutationer, og ud fra de almindeligt udbredte hypoteser om fedt og øget risiko for tyktarmskræft skulle man forvente, at fedt, men ikke sukker, øger antallet af mutationer i tyktarmen. Vi har derfor forsøgt at undersøge om sukker og fedt hver især er mutagene. Vi blandede fedt eller sukker i rottefoder i samme doser, beregnet som vægtprocent (w/w), altså reelt en højere energiprocent (E%) i foderet med tilsat fedt. Doserne, op til 30% (w/w), er dog ikke helt overdrevne i forhold til nogle danskeres sukkerforbrug, men formentlig ekstreme for vores fedtforbrug. Unge kost kan i ekstreme tilfælde komme helt op på 40 E% sukker, og hvis man spiser fed mad, kan man komme op på, at 50 E% af energiindtaget stammer fra fedt. I forsøget valgte vi,

---

<sup>1</sup> Danmarks Fødevarer- og Veterinærforskning

<sup>2</sup> Arbejdsmiljøinstituttet



Figur 1. Diagram, der viser mutationsfrekvensen i tyktarm hos Big Blue<sup>®</sup> rotter efter erstatning af 3-30% af foderet med sukker eller med svinefedt, henholdsvis. Forsøgene udførtes samtidigt (samme kontrolgruppe).

at sukker eller fedt udgjorde op til 33% af kosten (w/w) og at sukkeret eller fedtet erstattede normalkosten. Det svarede til omkring 30 E% sukker og 52 E% fedt. Vi ønskede samtidigt at undersøge om en række biomarkører for oxidativt stress og DNA skade var påvirket af øget sukker-, fedt- og energiindtag.

Vi brugte den transgene Big Blue rotte, der har 40 kopier af lambda-phagen indsat på et af kromosomerne. Fordelen ved denne rotte er, at man kan etablere et positivt selektionsassay for *cII* genet, hvor der selekteres for tab af *cII* funktion. Man kan derfor bestemme mutationsfrekvensen i et organ ved at bestemme antallet af lambda-phager, der er defekte i *cII*, og ved at bestemme det totale antal af lambda-phager.

Rotterne blev fodret i 3 uger med en kost bestående af normalt rottefoder eller med rottefoder, hvor 3, 10 eller 30% var erstattet af svinefedt eller sucrose [1;2]. Efter 3 uger blev mutationsfrekvensen og antallet af DNA strengbrud målt.

I de rotter, der fik 3, 10 eller 30% sucrose i foderet, var mutationsfrekvensen forøget i tarm-

epitelet, hvorimod de, der fik meget fedt, ikke havde forøget mutationsfrekvens i tarmepitelet. Hverken fedt eller sucrose påvirkede mutationsfrekvensen i lever. De rotter, der fik 30% fedt, havde et højere energiindtag og tog hurtigere på, men ingen af rotterne nåede en højere slutvægt end kontroldyrerne. Det er tydeligvis ikke det totale energiindtag, der forklarer effekten, for så ville vi have set flere mutationer efter et højt fedtindtag. Det kunne selvfølgelig have noget at gøre med hvor hurtigt energien omsættes, men de kulhydrater, der i øvrigt anvendes i foderet, har omtrent samme glykæmiske indeks som sucrose. Det kunne også være tab af andre faktorer i foderet, som jo er fortyndet ud med dette design, men så ville effekten igen være tydeligere med fedt, hvis ikke vi skal til at antage, at fedt ligefrem hæmmer mutation, og det er der intet i litteraturen i øvrigt, der tyder på. Der synes derfor at være tale om en særlig effekt af sukker, og den er vi nu i færd med at få rede på årsagerne til. Sucrose er jo et disaccharid og spaltes til glucose og fructose næsten umiddelbart efter indtagelse. Vi er derfor i færd med at undersøge disse to monosaccharider hver for sig. Glucose omsættes

---

langt hurtigere end fructose, og fructose har en række metaboliske effekter ved høje doser, og nogle af dem kunne være involveret.

Umiddelbart når man tænker på genotoksiske stoffer, forventer man at se et forøget antal af DNA-addukter, men i vores to undersøgelser med fedt og sukker, synes de begge paradoksalt at sænke antallet af addukter. Dette er derfor formentlig en konsekvens af forsøgsdesignet (fortynding af andre kostfaktorer), og adduktniveauet er derfor noget, vi har valgt at se nærmere på i nye undersøgelser med et balanceret design. I to nye undersøgelser ser vi da også den forventede tendens til et øget DNA-adduktniveau efter dosering med sukker [3;4]. I kommende undersøgelser vil vi ikke ændre på andet end kulhydratsammensætningen, så vi reelt sammenligner sukker med majsstivelse, der er en meget letfordøjelig polyglucose. Vi er desuden i færd med langtidsforsøg, hvor vi sammenligner sucrose med majsstivelse, der også omsættes meget hurtigt, for at se om der er nogen kronisk effekt af en øget mutationsfrekvens. Vi er også i færd med en lang række undersøgelser af, om mutationerne har noget med insulinstofskiftet at gøre, om der derfor sker ændringer i tarmens genekspression, der kan forklare effekten, ligesom vi ser på metabonomet (en samlet analyse af metabolitterne) i blod og urin for at få eventuelle ledetråde. Sukker kunne gennem en påvirkning af insulin eller andre vækstfaktorer tænkes at give anledning til øget celledød efterfulgt af øget apoptose (celledød), og det kunne give en selektiv ophobning af mutationer, som vi så ville se som en øget mutationsfrekvens. Men alle disse forklaringer er blot arbejdshypoteser og de reelle forklaringer må afvente de resultater, der er på vej.

Man har længe ment, at fedt kunne være kræftfremkaldende ved at øge det oxidative stress f.eks. i tarm eller lever. I dyrene, der fik meget fedt, fandt vi oxidative skader i leverproteiner, men ingen spor af oxidative DNA-skader, hverken i lever, tarm eller urin. Dette tyder på, at et højt fedtindtag i sig selv ikke giver øget oxidativt stress, hvilket er godt i tråd med den nyere litteratur i øvrigt.

Alt i alt tyder vores resultater på, at sukker er mutagent i rottetarm i doser, der er forholdsvis almindelige, især blandt børn og unge. Sukker har også givet anledning til celleforandringer i tarmen i dyreforsøg ved tilsvarende doser og kan i nogle forsøg fremme kræft hos dyr. Epidemiologiske data kunne antyde, at det også kunne gælde for mennesker, men datagrundlaget er stadig alt for spinkelt til at konkludere på, og det kan lige så godt vise sig, at vores resultater kun er et problem for rotter. Til gengæld er fedt måske ikke helt så dårligt som sit rygte, når vi taler om genotoksicitet og oxidativt stress, men dets rolle i tarmkræft er ikke dermed afgjort, og så feder det jo – ligesom sukker!

*Tak til ISMF for bevillingen fra forskningsprogrammet: Miljømedicinsk forskning på kræftområdet, som delvist har finansieret de beskrevne undersøgelser, samt til forskningsrådene for bevillingen til forskningsprogrammet, HEAPOD, hvor de dyreeksperimentelle undersøgelser er gennemført. Tak også til vore samarbejdspartnere i projekterne: Steffen Loft, Peter Møller og Lotte Risom, Institut for Folkesundhedsvidenskab, KU, Håkan Wallin og Jette Bornholt, Arbejds miljøinstituttet, Herman Autrup, Miljø- og Arbejdsmedicin, Århus Universitet, Henrik E. Poulsen, Rigshospitalet, samt til Anne-Marie Mølck, Bahram Daneshvar og Max Hansen, der er nuværende og tidligere ansatte ved Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning,*

## Litteratur

1. Dragsted LO, Daneshvar B, Vogel U, Autrup HN, Wallin H, Risom L, Møller P, Mølck AM, Hansen M, Poulsen HE, Loft S. *A Sucrose-rich Diet Induces Mutations in the Rat Colon.* Cancer Res 2002;62:4339-45.
2. Vogel U, Daneshvar B, Autrup H, Risom L, Weimann A, Poulsen HE, Møller P, Loft S, Wallin H, Dragsted LO. *Effect of increased intake of dietary animal fat and fat energy on oxidative damage, mutation frequency, DNA adduct level and DNA repair in rat colon and liver.* Free Radic Res 2003;37:947-56.

- 
3. Moller P, Hansen M, Autrup H, Bornholt J, Vogel U, Molck AM, Wallin H, Dragsted LO, Risom L, Poulsen HE, Loft S. *Dietary low-dose sucrose modulation of IQ-induced genotoxicity in the colon and liver of Big Blue rats*. Mutat Res 2003;527:91-7.
  4. Risom L, Moller P, Hansen M, Autrup H, Bornholdt J, Vogel U, Wallin H, Poulsen HE, Dragsted LO, Loft S. *Dietary elevated sucrose modulation of diesel-induced genotoxicity in the colon and liver of Big Blue rats*. Arch Toxicol 2003;77:651-6.

## Bevillinger fra ISMF i 2004

Følgende projekter har i 2004 modtaget tilskud fra ISMF:

Peter Bjerregaard, Statens Institut for Folkesundhed, Afdeling for Grønlandsforskning. *Inuit Health in Transition* - 550.000 kr.

Lars Ove Dragsted, Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning. *Sukkereksporer og colonkræft* - 475.000 kr.

Erik Huusfeldt Larsen, Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning. *Exposure and effect biomarkers of selenium following long-term supra-nutritional supplementation by organic selenium* - 518.000 kr.

Søren Thor Larsen, Arbejdsmiljøinstituttet. *Studie af phthalaters adjuvansmekanisme* - 198.000 kr.

Allan Linneberg, ForskningsCenter for Forebyggelse og Sundhed - KAS Glostrup. *Biomarkører for fødevarebårne infektioner og udvikling af immunbetingede sygdomme* - 314.000 kr.

Øyvind Omland, Arbejdsmedicinsk Klinik, Aalborg Sygehus. *Risikofaktorer for astma hos voksne* - 355.000 kr.

Ole Raaschou-Nielsen, Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning. *Polymerfi i GSTT1, GSTM1 og XPD, gen-ryge interaktion og risiko for lungekræft ved forskelligt udvalgte sammenligningsgrupper* - 312.000 kr, heraf 232.000 kr. fra restpuljen fra programmet: Miljømedicinsk forskning på kræftområdet 2000-2002 og 80.000 kr. fra ISMFs fond.

## Nyt fra tidsskriftshylden

Artikler, hvor medarbejdere fra ISMFs medlemsinstitutioner har medvirket:

Ahlbom A, Feychting M, Gustavsson A, Hallqvist J, Johansen C, Kheifets L, Olsen JH. *Occupational magnetic field exposure and myocardial infarction incidence*. Epidemiology 2004;15(4):403-8.

Dybdahl M, Risom L, Bornholdt J, Autrup H, Loft S, Wallin H. *Inflammatory and genotoxic effects of diesel particles in vitro and in vivo*. Mutat Res 2004;562(1-2):119-31.

Farombi EO, Hansen M, Ravn-Haren G, Moller P, Dragsted LO. *Commonly consumed and naturally occurring dietary substances affect biomarkers of oxidative stress and DNA damage in healthy rats*. Food Chem Toxicol. 2004;42(8):1315-22.

Jacobsen H, Ostergaard G, Lam HR, Poulsen ME, Frandsen H, Ladefoged O, Meyer O. *Repeated dose 28-day oral toxicity study in Wistar rats with a mixture of five pesticides often found as residues in food: alphacypermethrin, bromopropylate, carbendazim, chlorpyrifos and mancozeb*. Food Chem Toxicol 2004;42(8):1269-77.

Johansen C. *Electromagnetic fields and health effects-epidemiologic studies of cancer, diseases of the central nervous system and arrhythmia-related heart disease*. Scand J Work Environ Health 2004; 30 Suppl 1:1-30.

Korner W, Vinggaard AM, Terouanne B, Ma R, Wieloch C, Schlumpf M, Sultan C, Soto AM. *Interlaboratory comparison of four in vitro assays for assessing androgenic and antiandrogenic activity of environmental chemicals*. Environ Health Perspect 2004;112(6):695-702.

Painter JA, Molbak K, Sonne-Hansen J, Barrett T, Wells JG, Tauxe RV. *Salmonella-based rodenticides and public health*. Emerg Infect Dis 2004; 10(6):985-7.

Rastogi SC, Bossi R, Johansen JD, Menne T, Bernard G, Gimenez-Arnau E, Lepoittevin JP. *Content of oak moss allergens atranol and chloroatranol in perfumes and similar products*. Contact Dermatitis 2004;50(6):367-70.

Links til abstracts i PubMed finder du på ISMFs hjemmeside [www.ismf.dk](http://www.ismf.dk), se under "Nyt fra tidsskriftshylden" på forsiden.

---

## Helbred og støj i arbejdsmiljøet

Af Karin Sørig Hougaard og Søren Peter Lund, Arbejdsmiljøinstituttet

---

**Der er fokus på støj i omgivelserne. Støj kan virke stressende, og stress kan påvirke helbredet. Spørgsmålet er, om støjinduceret stress kan medføre helbredseffekter ved lave støjbelastning end de støjbelastninger, der er associeret med høreskade. En gennemgang af litteraturen viser, at udsættelse for støj i arbejdsmiljøet, udover høreskader, kan øge risikoen for hjertekarsygdomme. Høj støj kan påvirke fosterudvikling og kraftig lavfrekvent støj kan medføre akustisk betingede vibrationssygdomme. Præstation kan også påvirkes af støj (Hougaard og Lund, 2004).**

### Hvad er støj?

Det er væsentligt at skelne mellem forskellige former for lyd og støj i arbejdsmiljøet. Støj kan defineres som uønsket lyd. Det ligger i denne definition, at nogle lyde vil blive beskrevet som støj af nogle personer, men ikke af andre. I arbejdsmiljøet kan nogle former for lyd være ønskelige. I nogle jobfunktioner bruges hørelsen f.eks. til at vurdere om maskinelt fungerer optimalt. Under løsning af opgaver, der kræver koncentration, er der meget større sandsynlighed for at lyd i omgivelserne bliver opfattet forstyrrende. Fra et samfundsmæssigt synspunkt må al lyd, der virker helbredsskadelig, opfattes som uønsket.

### Støj i arbejdsmiljøet

Støj udgør et relativt udbredt fænomen i arbejdsmiljøet, men der er ikke tilstrækkeligt med måledata til en god vurdering af udbredelsen. Det er sandsynligt, at støjbelastningen overskrider 85 dB(A) over en arbejdsdag på nogle danske arbejdspladser. 29% af deltagerne i Danmarks Nationale Arbejdsmiljøkohorte (NAK) angiver at være udsat for støj, der er så høj, at de må hæve stemmen for at tale sam-

men. I mange industrielle fag svarer over halvdelen af de adspurgte, at de må hæve stemmen ved samtale og andelen er endnu højere for folkeskolelærere og pædagoger. Tallet er steget i perioden fra undersøgelsen blev gennemført første gang i 1990 til i dag (Burr and Villadsen, 2002). Støjmålinger bekræfter, at støjbelastningen er meget høj på børneinstitutionsområdet (BUPL, 1998). Der måles ikke støj under den Nationale Arbejdsmiljøkohorte, men sammenholdes stigningen i rapporteringen af høj støj med målingerne på børneinstitutionsområdet, kan det ikke udelukkes, at problemet med høj støj er stigende inden for nogle erhverv. Arbejdsmedicinsk Klinik i Århus er ved at lægge sidste hånd på den hidtil største undersøgelse af støj og hørenedsættelse i Danmark. Hørelse og støjbelastning blev målt for omkring 800 undersøgelsespersoner, ansat i brancher med høj støjbelastning. Undersøgelsens resultater forventes at blive publiceret senere i år (Kock et al., 2004).



---

## Helbredseffekter af støj i arbejdsmiljøet

Støj antages at kunne skade helbredet på to forskellige måder. Skaden kan opstå som en direkte følge af lydbølgernes fysiske påvirkning. Det gælder f.eks. høreskader. Eller helbredsskader kan opstå som følge af indirekte påvirkning, via støjinduceret stress. Stress kan defineres som en individtilstand, der er karakteriseret af ulyst og anspændthed. Stress tilstanden er beregnet på at ruste kroppen til bedre at klare belastning. Det giver mening, hvis stresspåvirkningen er kortvarig, men længerevarende stresspåvirkning kan sandsynligvis skade organismen og lede til sygdom. Stress kan også påvirke helbredet ved at medføre ændret adfærd (Kristensen, 2002). Videnskabelige undersøgelser viser, at arbejdsmæssig støjudsættelse skal nå et vist, ret højt niveau, før der observeres helbredseffekter. Forskning i udsættelse for støj og udvikling af helbredsskader har hidtil koncentreret sig om høreskader, hjertekarsygdomme og fosterskader:

- Støjbetinget hørenedsættelse optræder som følge af lydbølgers direkte påvirkning af høreorganet og kan indtræffe efter udsættelse af støjbelastninger over 75-80 dB(A) som gennemsnit over en 8 timers arbejdsdag.
- Tinnitus, dvs. ringen for ørene eller øresusen, er en fejlfunktion i høresansen, som gør, at man opfatter lyd uden stimulation fra en ydre lydkilde. De fleste mennesker har prøvet at have forbigående tinnitus, f.eks. efter koncerter med høj musik. Udvikling af tinnitus er kompleks, og der er ikke en simpel sammenhæng mellem udvikling af tinnitus og støjbelastning. Der er enighed om at tinnitus er forbundet med øget aktivitet i nervebanerne fra øret til hjernen, og at denne aktivitet fejlagtigt opfattes som lyd. Den fremherskende hypotese tillægger tab af sanseceller (ydre hårceller) i høresneglen stor betydning. Tinnitus kan være det første symptom på en høreskade, der registreres efter mange års udsættelse for støj og for mange er tinnitus sandsynligvis den største gene ved høretab.

Oplevelse af tinnitus udløses ofte af en følelsesmæssig belastning, f.eks. sygdom eller død hos nærtstående eller egen pludselig sygdom. Svær tinnitus kan i værste fald være årsag til søvnproblemer, koncentrationsbesvær og depression.

- Der er rimelig evidens for at udsættelse for kraftig støj i arbejdsmiljøet kan øge risikoen for hjertekarsygdom. Denne sammenhæng har været genstand for mange epidemiologiske undersøgelser. Kvaliteten af undersøgelserne er ofte for lav. Det gør det svært at etablere statistisk signifikante sammenhænge mellem støjudsættelse og helbredseffekt, men grænsen for effekter af støj på arbejdspladsen og forøget risiko for udvikling af hjertekarsygdom antages at ligge omkring 85 dB(A) som gennemsnit over en 8 timers arbejdsdag. Denne grænse er sat på grundlag af undersøgelser på industrielle arbejdspladser.
- Udsættes en gravid kvinde for lavfrekvent lyd ( $\leq 500$  Hz) trænger lydbølgerne gennem væv og væske og når frem til fostrets høreorgan, der udvikles i sidste halvdel af graviditeten. Dyreforsøg viser, at kraftige lydtrykkniveauer kan medføre nedsat hørelse hos afkommet. Disse fund støttes til dels af humane undersøgelser. Epidemiologiske undersøgelser indikerer desuden, at erhvervmæssig støjbelastning ( $\geq 85$ dB(A) over en arbejdsdag) af gravide kvinder kan medføre nedsat fødselsvægt.
- Længerevarende udsættelse for kraftig støj ( $\geq 90$ dB SPL) i det lave frekvensområde ( $\leq 500$  Hz) kan muligvis give anledning til akustisk betingede vibrationssygdomme (Vibroacoustic Disease, VAD), karakteriseret af en række generelle symptomer fra bl.a. luftveje, kredsløb, mavetarmkanal og nervesystem.

(Hougaard og Lund, 2004)



---

## Andre effekter af støj i arbejdsmiljøet

Støjens karakter har også betydning for præstation. Forsøg peger på, at mange mentale processer påvirkes negativt af støj, f.eks. udgør uvedkommende tale det største støjproblem på mange ikke-industrielle arbejdspladser. Hvis man kan opfatte indholdet af en uvedkommende kollegial samtale, stjæler dette en del af ens opmærksomhed. Nyere undersøgelser viser, at det er den akustiske variation i støjen snarere end informationsindholdet i tale, der er væsentlig. Opgaver, der kræver at man husker meget, er specielt følsomme for støj med stor akustisk variation. Selv relativt lav støj kan udgøre et problem, hvis ens arbejdsopgaver kræver koncentration, og det ikke er muligt at trække sig tilbage til rolige omgivelser (Hougaard and Lund, 2004).

## Støj påvirker nogle arbejdstagere mere end andre

Nogle arbejdstagere er mere følsomme over for støj i arbejdsmiljøet end andre. Det gælder især arbejdstagere med nedsat hørelse, der ofte bruger ekstra energi på at følge med i kommunikationen på arbejdspladsen. Hertil kommer ansatte under oplæring, arbejdstagere, der i forvejen arbejder under stressende forhold eller er i risiko for at udvikle forhøjet blodtryk, samt gravide (Hougaard and Lund, 2004).

## Forskningsbehov

Høreskade er den væsentligste effekt af støjbelastning i arbejdsmiljøet, men veldefinerede undersøgelser af andre helbredseffekter af støj i arbejdsmiljøet er ønskelige for at få et grundlag til fastsættelse af grænseværdier. Inddragelse af forhold med mere direkte relation til manglende trivsel, f.eks. søvnkvalitet og sygefravær, samt af produktivitet vil kunne etablere et bedre grundlag for vurdering af andre effekter af støj. Fremtidig forskning bør være tværvideenskabelig, idet støjgener ikke optræder isoleret på arbejdspladsen. Det er muligt at støjs skadelige effekter forstærkes, når støjen optræder i kombination med andre negative psykosociale påvirkninger.

Støj på arbejdspladsen vil altså også fremover udgøre en forsknings- og reguleringsmæssig udfordring i arbejdsmiljøet. Implementering af EUs nye støjdirektiv (Jensen, 2003) er f.eks. problematisk i forbindelse med krav til støjbelastning på musiksteder og i relation til udsættelse for impulsstøj. Impulsstøj er mere skadelig end en konstant støjpåvirkning, men der mangler konkret viden om, hvornår impulsstøj fører til høreskader og andre helbredseffekter, f.eks. hjertekarsygdomme eller fosterskader. Den Nationale Arbejdsmiljøkohorte (NAK) viser øgede problemer med støj, der er knyttet til arbejde med mennesker ("ny støj"). Arbejde med mennesker stiller store krav til en velfungerende hørelse, og der er behov for viden om konsekvenserne af udvikling af et hørehandicap.

## Litteratur

BUPL. *Støj og indeklime. Rapport om støj og indeklimeforhold i danske børneinstitutioner*. BUPL, København, 1998.

Burr H, Villadsen E. *Fysisk, termisk og kemisk arbejdsmiljø. Arbejdsmiljø i Danmark 2000*. København: Arbejdsmiljøinstituttet, 2002. Download fra: <http://www.ami.dk/upload/udgivelser/NAKfysisk.pdf>

Hougaard KS, Lund SP. *Helbredseffekter af støj i arbejdsmiljøet*. Arbejdsmiljøinstituttet, København, 2004. Download fra: <http://www.ami.dk/upload/dok13.pdf>

Jensen JG. *Nyt EU-direktiv om støj*. Arbejdsmiljø 2003;2:32-3.

Kock S, Andersen T, Kolstad HA, Kofoed-Nielsen B, Wiesler F, Bonde JP. *Surveillance of noise exposure in the Danish work-place: a baseline survey*. Occup Env Med (In Press).

Kristensen TS. *Stress og psykosomatiske sygdomme*. I: Medicinsk sociologi - samfund, sundhed og sygdom, redigeret af Iversen L, Kristensen TS, Holstein B, Due P. København: Munksgaard 2002: 225-53.

---

# Er legionærsygdom mere almindelig end vi tror og hvordan smittes de fleste patienter?

Af Søren Uldum, Statens Serum Institut

---

## Introduktion

Det var først i slutningen af 1970'erne, at man blev klar over eksistensen af den sygdomsfremkaldende miljøbakterie, der fik navnet *Legionella*. Efter et årsmøde for krigsveteraner (The American Legion) i Philadelphia, USA, i 1976, blev 221 alvorligt syge med lungebetændelse og 15% af de syge døde. Langt de fleste syge var blandt de over 4000 deltagere i årsmødet. Det viste sig hurtigt, at det var en hidtil ukendt (ubeskrevet) form for lungebetændelse og sygdommen fik navnet Legionnaires' disease (legionærsygdom). Efter et års tid havde man isoleret og beskrevet bakterien, man vidste, at det var en bakterie, der var knyttet til ferskvand, at den kunne spredes og smitte via forstøvet vand (en aerosol) og at den også kunne forårsage et langt mildere og influenzalignende sygdomsforløb (Pontiac feber). Desuden havde man også kunnet vise, at det ikke var nogen ny sygdom, da man kunne påvise tidligere tilfælde og udbrud. Snart fandt man også, at der fandtes forskellige varianter (serogrupper) af den nye art *Legionella pneumophila* og at der fandtes flere andre arter af *Legionella*, hvoraf nogle også kunne være sygdomsfremkaldende.

## Situationen i Europa og Danmark

I løbet af ret kort tid var man således blevet meget klogere på denne nyopdagede sygdom. I de sidste 30 år har man samlet en masse viden om organismens systematik, biologi og økologi, hvad der gør den patogen, hvordan den spredes og smitter, hvordan sygdommen diagnosticeres hurtigt og hvordan den behandles mest effektivt. Man er i dag klar over, at legionella er udbredt over hele jorden, hvor den fortsat forårsager større og mindre udbrud såvel som sporadiske tilfælde. I Europa har der

gennem tiden været vekslende fokus på legionella. Man har nok primært opfattet legionella som et problem i Sydeuropa eller USA, at sygdommen hovedsagligt var knyttet til ret sjældne udbrud og at det kun var svækkede og ældre, der fik sygdommen. Efter flere store udbrud i det centrale/nordlige Europa (Frankrig, Holland [1], Belgien, England og Norge) og flere store udbrud i Spanien [2] sidst i 90'erne og i begyndelsen af dette århundrede, er der kommet meget fokus på legionella, specielt i Frankrig, Holland og Tyskland, men også i Spanien og Italien.

Et specielt indsatsområde har i de senere år været håndtering og forebyggelse af rejselateret legionærsygdom [3], hvor the European Working Group for Legionella Infection (EWGLI) i 2002 udgav retningslinier [4], som blev indført i juli 2002 af de fleste EWGLINET medlemslande, inklusive Danmark [5]. Retningslinierne blev senere godkendt af EU og EWGLINET er nu et EU-støttet overvågningsnetværk.

Den øgede opmærksomhed ses på det stigende antal tilfælde, der rapporteres til EWGLI. I 1993 blev der i alt indrapporteret 1242 europæiske tilfælde; i 1998 1442 tilfælde, mens antallet i 2002 var steget til 4696 tilfælde [6]. Den registrerede gennemsnitsincidens (tilfælde pr. million indbyggere pr. år) for Europa er i perioden steget fra ca. 4 tilfælde til nu lige over 10 tilfælde pr. million.

I Danmark har man ret konstant siden 1995 rapporteret knapt 20 tilfælde pr. million (ca. 100 tilfælde/år) gennem alle årene [5;7] og Danmark har således haft den højeste registrerede incidens i mange år (ikke bare i Europa, men i hele verden). Sådan er det ikke længere. I 2002 rapporterede Frankrig, Holland og Spa-

---

nien incidenser på henholdsvis 16,9, 17,9 og 34,1 tilfælde pr. million [6]. Den meget høje registrerede incidens i Danmark kan forklares ved, at der altid har været opmærksomhed om legionærsygdom i Danmark, at der tages forholdsvis mange prøver til diagnostik, at Danmark altid har været på forkant med nye diagnostiske analyser, at legionærsygdom siden 1980 har været individuelt anmeldelsespligtig samt at diagnostikken og den dertil hørende aktive overvågning har været centraliseret på Statens Serum Institut.

### Er der flere tilfælde end vi tror?

Selvom flere lande nærmer sig eller overstiger Danmarks niveau, er det ikke sikkert, at toppen hermed er nået, heller ikke i Danmark. De nyeste europæiske tal (19<sup>th</sup> EWGLI meeting, 2004) viser en tendens til, at flere yngre og ellers raske patienter bliver registreret med legionærsygdom og at disse sygdomsforløb ofte er ret milde (fataliteten ser ud til at være faldende). Dette betyder, at legionærsygdom nok i mange tilfælde er blevet og fortsat bliver overset, da patienterne kan bedømmes til at være for unge eller raske og have så milde sygdomsforløb, at det ikke kædes sammen med legionærsygdom. En anden faktor, som sandsynligvis stadig overses i mange lande, og nok også til dels i Danmark, er, at andre serogrupper end *Legionella pneumophila* serogruppe 1 kan være årsag til infektion. I Danmark er denne serogruppe kun årsag til ca. 55% af alle dyrkningspåviste legionellainfektioner [8;9;10], mens denne serogruppe i det øvrige Europa er registreret som årsag til ca. 80% af de dyrkningspåviste infektioner [6]. Det er et problem, at den i Europa mest udbredte metode til påvisning af legionellainfektion, som er påvisning af antigen i urinprøver, kun i ringe grad påviser andre serogrupper end serogruppe 1 [11].

### Dyrkningspositiv frekvensen falder i Europa men stiger i Danmark

En anden, men uheldig, tendens, der ses i Europa, er, at raten af dyrkningspåviste tilfælde falder. I 2000 var den 15,6%, i 2001 11% og i 2002 9,7% [6]. Selvom legionella er van-

skelig at isolere ved dyrkning, ser vi i Danmark en modsat rettet tendens (og på et højere niveau), idet de dyrkningspositive tilfælde i 1997 udgjorde ca. 35% og i 2003 54% af alle laboratoriepåviste tilfælde [9;10]. Hvis der skal foretages smitteudredning (kildeopsporing), er det alt afgørende, at der er isolater fra patienterne, så man kan sammenligne disse isolaters sero-/genotype med de legionellaisolater, man dyrker fra mistænkte smitekilder. I Danmark har vi således, i kraft af vores gode epidemiologiske og mikrobiologiske data, meget gode forudsætninger for at gennemføre studier, der kan være med til at afklare smitteforhold og epidemiologi for legionella.

### Sporadiske tilfælde og smitekilder

Man kan stille spørgsmål ved, om der fortsat er forhold, der mangler at blive afklaret vedr. smitteforhold og epidemiologi. Det er der faktisk, da en stor del af vores viden om legionella og legionærsygdom kommer fra studier af ofte spektakulære udbrud, som i de fleste tilfælde skyldes smitte fra køletårne, mens der ikke er udført megen forskning vedr. de sporadiske tilfælde.

Danmark adskiller sig fra de fleste andre lande ved at vi aldrig har registreret egentlige udbrud uden for hospitaler. Når man ser på de europæiske data fra 2002, er kun 341 af i alt 1728 såkaldte community acquired tilfælde (tilfælde, der ikke er associeret til rejse eller hospitalssmitte) registreret i forbindelse med udbrud, dvs. at langt de fleste tilfælde må opfattes som sporadiske tilfælde. Hertil kommer at 1688 af de i alt 4696 tilfælde i 2002 tilhører "ukendt kategori" (dvs. man ved ikke, om de er erhvervet under rejse eller på hospital eller om de er community acquired) [6]. I Danmark er godt halvdelen af de registrerede tilfælde kategoriseret som sporadiske tilfælde erhvervet i Danmark uden for hospital. Mens man har godt kendskab til smitekilderne og smittevejene ved mange større udbrud, kender man altså ganske lidt til, hvorledes hovedparten af alle patienterne smittes og hvad der karakteriserer smitekilderne.

---

Herhjemme og i udlandet regner man med, at en meget hyppig smittekilde er vandforsyningen i patienternes egen bolig, og nok oftest det varme vand [12;13;14;15;16]. Men for langt de fleste tilfælde er smitekilden ukendt og der er mulighed for en lang række andre smitekilder til sporadisk legionærsygdom. Det er også muligt, at en del tilfælde, der betragtes som sporadiske, i virkeligheden har sit udspring fra en fælles smittekilde, som f.eks. et forurenede køletårn, hvorfra forbipasserende eller beboere i området bliver eksponeret, eller at fælles omstændigheder er årsag til flere tilfælde inden for et geografisk område. Det kan f.eks. være en fælles vandforsyning med et højt legionellakimtal, eller det kan være tilstedeværelse af en virulent legionellastamme inden for et område. Dette kan afspejle sig i, at man inden for et begrænset område påviser en højere incidens end i det omgivende område – et hot spot [16;17]. For Danmarks vedkommende har der i en årække været påvist en signifikant højere forekomst af legionellainfektioner i Randers kommune end i resten af landet. Det er ikke klarlagt, hvad der er årsag til denne forhøjede incidens [17]. For bedre at kunne påvise eventuelle hot spots eller clusters og i højere grad få kendskab til smitekilder til de sporadiske tilfælde af legionærsygdom ville det være en stor fordel at få kortlagt tidligere og fremtidige tilfælde i Geografisk Informations System, samt at få udredt smitekilderne for langt flere tilfælde.

## Referencer

1. Den Boer JW, Yzerman EP, Schellekens J, Lettinga KD, Boshuizen HC, Van Steenberghe JE, Bosman A, Van den Hof S, Van Vliet HA, Peeters MF, Van Ketel RJ, Speelman P, Kool JL, Conyn-Van Spaendonck MA. *A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999*. Emerg Infect Dis 2002;8:37-43.
2. Garcia-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, Garcia J, Gonzales-Diego P, Jimenez-Bunuelas T, Rodriguez M, Lopez R, Pacheco F, Ruiz J, Segovia M, Balandron B, Pelaz C. *Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain*. Emerg Infect Dis 2003;9:915-21.
3. Ricketts K, Joseph C, on behalf of the European Working Group for Legionella Infection. *Travel associated legionnaires' disease in Europe: 2002*. Eurosurveillance 2004;8:6-9.
4. Joseph CA, Lee JV, Van Wijngaarten J, Castellani Pastoris M, Drasar V, on behalf of the European Working Group for Legionella Infection. *European Guidelines for Control and Prevention of Travel Associated Legionnaires' Disease*. July 2002; Public Health Laboratory Service, London og [www.ewgli.org](http://www.ewgli.org), revideret januar 2004.
5. Søborg MN, Uldum S. *Legionella-pneumoni 2001*. Statens Serum Institut, EPI-NYT 2002; uge 47.
6. Joseph CA, on behalf of the European Working Group for Legionella Infection. *Legionnaires' disease in Europe 2000-2002*. Epidemiol Infect 2004;132:417-24.
7. Uldum S, Bang S. *Legionella-infektioner 1998*. Statens Serum Institut, EPI-NYT 2000; uge 2.
8. Uldum SA, Helbig JH. *Legionella serogroup and subgroup distribution among patients with legionnaires' disease in Denmark*. In Marre R, Kwaik YA et al. (eds). *Legionella* ASM Press, Washington, DC 2002.
9. Solvejg B, Uldum S, Hanehøj H, Jensen ET. *Legionellainfektioner 1996-1997*. Statens Serum Institut, EPI-NYT 1998; uge 42-43.
10. Gervelmeyer A, Mølbak K, Uldum S. *Legionella-pneumoni 2003*. Statens Serum Institut, EPI-NYT 2004; uge 20.
11. Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, Luck PC, Wewalka G, Abraham B, Gaia V, Harrison TG. *Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease*. J Clin Microbiol. 2003;4:838-40.
12. Graversen L, Uldum S. *To tilfælde af legionella-pneumoni fra samme etageejendom*. Statens Serum Institut, EPI-NYT 2000; uge 36.
13. Den Centrale Afdeling for Sygehushygiejne. *Legionella i varmt brugsvand. Overvågning, udredning og forebyggelse af legionærsygdom*. Statens Serum Institut 2000.

- 
14. Brydov P, Uldum S, Pringler N, Jepsen OB. *Forekomst af Legionella i varmtvandssystemer. Identifikation og risikovurdering.* Miljøstyrelsen 2001; Miljøprojekt nr. 653.
  15. Jeppesen VF, Jeppesen C, Pringler N, Jensen ET, Uldum S, Bagge L. *Forekomst af Legionella - risikovurdering.* Miljøstyrelsen 2004; Miljøprojekt 897.
  16. Lim WS, Slack R, Goodwin A, Robinson J, Lee JV, Joseph C, Neal K. *Community-acquired Legionnaires' disease in Nottingham – to many cases?* Epidemiol Infect 2003;131: 1097-103.
  17. Rudbeck M, Hansen HL. *Legionellainfektioner i Randers.* Ugeskr Læger 2004;166:159-62.

## Tiltrædelsesforelæsning

### Kemien i indeklimaet - sundhedsmæssige aspekter

Forskningsprofessor, lic.scient., dr.med.  
Peder Wolkoff

Fredag 29. oktober 2004, kl. 14.00

Arbejds miljøinstituttet, Auditoriet

Adresse:  
Lersø Parkallé 105, 2100 København Ø



AMI Homepage: [www.ami.dk](http://www.ami.dk)

## Ph.D. afhandling

Af Jacob Klenø Nøjgaard, Arbejds miljøinstituttet.

### Monoterpene Oxidation Products in Relation to the Development of Indoor Eye Irritation.

Projektets formål var at undersøge om monoterpnoxidationsprodukter kunne udgøre en plausibel kemisk forklaring på forekomsten af øjenirritation i indemiljøer.

**Introduktion:** Et usundt indemiljø kan føre til symptomer som koncentrationsbesvær, træthed, hovedpine og slimhindeirritation (og dermed øjenirritation), der er omfattet af betegnelsen *Sick Building Syndrome* (SBS). For at kunne nedbringe prævalensen af symptomerne må årsagerne hertil identificeres. Udviklingen af SBS antages at være multifaktorielt betinget, eks. som følge af termiske faktorer som temperatur og relativ fugtighed (RH) samt eksponering for kemiske stoffer. Traditionelle kemiske stoffer (irritanter), der er målt i indemiljøer, kan ikke forklare prævalensen af eks. slimhindeirritation, hvorimod reaktive kemiske stoffer (RKS) i blandinger af monoterpnoxidationsprodukter vides at være stærke slimhindeirritanter fra dyrestudier. I denne afhandling er udviklingen af et SBS symptom, øjenirritation, kvantificeret ved at eksponere forsøgspersoner for en kilde til RKS, nemlig monoterpnoxidationsprodukter. Forøgelsen af blink frekvensen (BF) er anvendt som et kvantitativt mål for stimulation af trigeminalnerven i øjet, der kan udvikle sig til øjenirritation.

Indemiljøet kan opfattes som en kemisk reaktor med kilder, tabsmekanismer og et givent luftskifte. Kemiske reaktioner vil til stadighed forløbe og danne produkter, der bidrager til puljen af kemiske luftforureninger, forudsat at reaktionstiden er kortere end luftskiftet tillader. Interessante produkter er i den sammenhæng radikaler og intermediære forbindelser, eksempler på RKS, der dannes, så længe udgangsstofferne er tilstede. De relevante udgangsstoffer er oxidanter og alkener (umættede

---

stoffer), der har indendørs såvel som udendørs kilder. Eksempler på oxidanter er ozon, hydroxyl- og nitratradikaler samt nitrogenoxider. Eksempler på relevante alkener er monoterpenener, eks. limonen og  $\alpha$ -pinen.

**Humaneksponering:** Ændringer i BF hos 8 mandlige forsøgspersoner blev målt ved at eksponere det ikke-dominerende øje i 20 min for oxidationsprodukter af ozon/limonen-, ozon/isopren- samt ozon/nitrogendioxid blandinger, som danner nitratradikaler. I alle eksponeringerne var restkoncentrationen (den ikke-reagerede) af ozon i området 30 til 40 milliardtedele (ppb), limonen var 75 ppb, og isopren 126 ppb. Ozon/limonen reaktionen forløb i en polyethylen reaktionslange (10 min. reaktionstid), før den blev ledt til forsøgspersonernes øje med en umærkelig lineær hastighed på mindre end 4 cm/s. Ozon/isopren reaktionen forløb i et stålkammer og reaktionstiden var 108 min. Hvileblinkfrekvensen blev målt i 8 min. før og efter hver eksponering. Ved eksponering for limonen/ozon blandingen blev BF øget med 42% ( $p < 0,0001$ ); nitratradikaler: 21% ( $p = 0,022$ ) og isopren/ozon blandingen: 18% ( $p = 0,056$ ). Hverken restkoncentrationerne af ozon, limonen, isopren og nitrogendioxid eller ren luft i sig selv kunne forklare observationerne, hvorfor responset blev tilskrevet produkterne og ikke udgangsstofferne, idet den samlede observerede effekt antages at være additiv for de enkelte stoffer i blandingerne. BF forøgelsen antages at skyldes stimulation af den trigeminale nerve i øjet, og resultaterne indikerer, at ozon/limonen oxidationsprodukter kan forårsage øjenirritation under bestemte forhold i indemiljøer. Dette er ikke tilfældet med isopren oxidationsprodukter, pga. lavere koncentrationer i indemiljøer og et lavere observeret respons. Eksponeringen for nitratradikaler var inkluderet i undersøgelsen, som et modelstof for RKS og indikerer, at radikaler i så lave koncentrationer som trilliontedele (ppt) kan bevirke et trigeminalt respons samt at radikaler dannet i oxidationen af monoterpenener kan være stærke øjenirritanter. Arbejdet er publiceret i *International Archives of Occupational Environmental Health* 2004;77:235-43. At ozonkemi i indeklimaet kan forårsage øjenirritation er nyligt

diskuteret i *Arbejdsmiljø* 2004;5 med udgangspunkt i ovenstående artikel.

I en efterfølgende undersøgelse, blev 10 forsøgspersoner eksponeret for dels øjenirritanten methacrolein og dels limonenoxidationsprodukter, begge i varierende koncentrationer samt, for sidstnævnte, ved 20% og 50% RH. Der var ikke statistisk belæg for en dosisrespons sammenhæng i nogle af tilfældene, men tendensen var, at responset ved eksponering for limonenoxidationsprodukter øgedes med reaktionsgraden. Endvidere at responset var større ved lav RH, alt andet lige. Samme effekt af reaktionsgraden og RH er observeret i dyreforsøg med selv samme stoffer.

**Målemetoder for RKS:** Måling såvel som modellering af radikaler og intermediære forbindelser i indemiljøer er yderst sparsomt rapporteret i litteraturen. En af grundene hertil er, at analysemetoderne er særligt udfordrende og i visse tilfælde umulige at realisere indendørs. I denne afhandling blev det undersøgt, om den organiske polymer Tenax TA (2,6-diphenyl-p-phenylenoxid enheder) kunne anvendes til måling af RKS ved en indirekte metode. Ved aktiv sampling af hydroxylradikaler, nitratradikaler, ozon, nitrogendioxid og monoterpenoxidationsprodukter på adsorbenttrør pakket med Tenax TA dannedes specifikke såvel som uspecifikke nedbrydningsprodukter. Undersøgelsen er publiceret i *Environmental Science & Technology* 2002;36:4121-6. I en efterfølgende kvantitativ undersøgelse blev det fundet, at Tenax TA nedbrydningsprodukterne kunne udnyttes til artefaktfri måling af nitrogendioxid, samt til at estimere koncentrationen af nitratradikaler, hvilket dog forudsætter videre metodeudvikling.

**Konklusion:** Fra et omfattende litteraturreview blev det konkluderet, at høj temperatur og lav relativ fugtighed forårsager udtørring af tårefilmen med øjengener til følge. Resultaterne fra humaneksponeringsundersøgelserne indikerer, at monoterpenoxidationsprodukter under forhold med høje ozon- og monoterpen koncentrationer kan bevirke stimulation af trigeminálnerven i øjet og kan føre til øjenirritation.

---

Resultaterne kan ikke direkte overføres til indemiljøer, men indikerer, at RKS er potentielle øjenirritanter, hvilket må efterprøves i fuldskala eksponeringer under kontrollerede betingelser. For at kunne nedbringe prævalensen af øjenirritation i eks. kontormiljøer, må dannelsen og udbredelsen af RKS i indemiljøer undersøges nærmere. Ud over irritation, kan radikaler forårsage genetiske mutationer i levende celler og være ansvarlige for langtidseffekter såsom cancer og reproduktionseffekter. Der er behov for at forske i radikaler i indemiljøer, et ønske som bakkes op af flere andre internationale forskningsgrupper. I afhandlingen er foreslået en række metoder til måling af radikaler i indemiljøer, herunder anvendelse af Tenax TA nedbrydningsprodukter til kvantificering af nitratradikaler. Kvantificering af organiske radikaler er ligeledes vigtig.

Afhandlingen kan rekvireres ved henvendelse til Jacob Klønø Nøjgaard, Arbejdsmiljøinstituttet, Lersø Parkalle 105, 2100 København Ø. E-mail: [jkn@ami.dk](mailto:jkn@ami.dk)

## Aktuelle publikationer

Bemærk: På ISMFs hjemmeside [www.ismf.dk](http://www.ismf.dk) kan man gå ind i den elektroniske udgave af "miljø og sundhed", og herfra linke videre til nedenstående web adresser.

### Børn

Bruce Gordon, Richard Mackay and Eva Rehfuss. *Inheriting the world: The atlas of children's health and the environment*. World Health Organization 2004. Se publikationen på WHO's hjemmeside: <http://www.who.int/ceh/publications/atlas/en/>

Kommende rapport fra WHO: *Children's health and the environment: A global perspective*. Udkommer september 2004, se yderligere på WHO's hjemmeside: <http://www.who.int/ceh/publications/handbook/en/>

*The Budapest collection: a WHO global e-library on children's health and environment*. [http://www.who.dk/eprise/main/WHO/Progs/CE/Publications/20040708\\_1](http://www.who.dk/eprise/main/WHO/Progs/CE/Publications/20040708_1)

Se også publikationslisten på Children's health and environment (CHE), WHO Regional Office Europe - klik på *publications*. <http://www.who.dk/childhealthenv>

Valent F, Little D, Tamburlini G, Barbone F. *Burden of disease attributable to selected environmental factors and injuries among Europe's children and adolescents*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Environmental Burden of Disease Series, No 8). [http://www.who.dk/eprise/main/WHO/Progs/CE/Monitoring/20040519\\_1](http://www.who.dk/eprise/main/WHO/Progs/CE/Monitoring/20040519_1)

### Environment and Health Action Plan

Commission of the European Communities: *The European Environment & Health Action Plan, juni 2004*. <http://europa.eu.int/comm/environment/health/pdf/com2004416.pdf>

### Hormonforstyrrende stoffer

*Report of the joint IPCS-Japan workshop on "Endocrine disruptors: research needs and future directions"*.

Se rapporten på IPCS hjemmeside: <http://www.who.int/ipcs/en/> under *publications/endocrine disruptors*

### Levnedsmidler og helbred

Aileen Robertson, Cristina Tirado, Tim Lobstein, Marco Jermini, Cecile Knai, Jørgen H. Jensen, Anna Ferro-Luzzi and W.P.T. James (eds). *Food and health in Europe: a new basis for action*. WHO Regional Publications, European Series, No. 96, 2004.

Se publikationen på WHO's hjemmeside: [http://www.euro.who.int/eprise/main/who/InformationSources/Publications/Catalogue/20040130\\_8](http://www.euro.who.int/eprise/main/who/InformationSources/Publications/Catalogue/20040130_8)

---

## Luftforurening

*Air pollution in Europe 1990-2000*. Topic report No 4/2003, Det Europæiske Miljøagentur.  
[http://reports.eea.eu.int/topic\\_report\\_2003\\_4/en](http://reports.eea.eu.int/topic_report_2003_4/en)

*Health Effects of Outdoor Air Pollution in Developing Countries of Asia*, maj 2004.

*Research Report 94, Part III: National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study: Concentration-Response Curves and Thresholds for the 20 Largest US Cities*.

Se rapporterne på The Health Effects Institute's hjemmeside:

<http://www.healtheffects.org/news.htm>

## Nye rapporter fra Institute for Environment and Health, UK

<http://www.le.ac.uk/ieh/publi/publications.html>

## Sundhedssektoren i tal

*Sundhedssektoren i tal – 2002/2003*. Indenrigs- og Sundhedsministeriet 2004.

Se rapporten på Indenrigs- og Sundhedsministeriets hjemmeside [www.im.dk](http://www.im.dk) under publikationer.

## Toksikologi

*NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of acrylamide*. The National Toxicology Program (NTP), Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR), juni 2004.

<http://cerhr.niehs.nih.gov>

## Abstracts og proceedings

23.-27. februar 2004: *The International Federation of Environmental Health (IFEH): 8th Environmental Health World Congress*, Durban, Sydafrika.

<http://www.saieh.co.za/worldcon.html>

Klik på *abstracts*.

1.-2. juni 2004: *Nordic research seminar on traffic related air pollution and health impacts*, Sigtuna, Sverige.

Præsentationer og abstracts:

[http://www.snap.se/nordicseminar\\_test.htm](http://www.snap.se/nordicseminar_test.htm)

22. juni 2004: *EEA/WHO/Collegium Ramazzini Workshop: Children in Their Environments. A one-day Science/Policy Workshop*, Budapest.

Se præsentationerne på Det Europæiske Miljøagenturs hjemmeside:

[http://org.eea.eu.int/documents/budapest2004/index\\_html](http://org.eea.eu.int/documents/budapest2004/index_html)

## Kalender 2004

Kalenderen kan også ses på ISMFs hjemmeside: <http://www.ismf.dk>

### Oktober

4.-8. oktober: 3rd International Workshop on Biological Effects of Electromagnetic Fields, Kos, Grækenland.

<http://imm.demokritos.gr/bioeffects>

7.-10. oktober: 3<sup>rd</sup> European Conference on Pesticides and Related Organic Micropollutants in the Environment, Halkidiki, Grækenland.

Info: Secretariat, Department of Chemistry, University of Ioannina.

Tel: +30-2651-098348, fax: +30-2651-097004

e-mail: [talbanis@cc.uoi.gr](mailto:talbanis@cc.uoi.gr)

[http://www.uoi.gr/research/labs/envitech/3nd\\_Pesticide\\_Conference.htm](http://www.uoi.gr/research/labs/envitech/3nd_Pesticide_Conference.htm)

13.-16. oktober: EPICOH 2004: 17th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health, Melbourne, Australien.

Info: Conference Secretariat, fax +613 9903 0556.

e-mail: [epicoh2004@med.monash.edu.au](mailto:epicoh2004@med.monash.edu.au)

<http://www.med.monash.edu.au/epicoh2004>

17.-21. oktober: 14th Annual Conference: International Society of Exposure Analysis, Philadelphia, PA, USA.

<http://www2.umdj.edu/ophpweb/isea/index.htm>



---

## November

14.-18. november: SETAC Fourth World Congress, Portland, Oregon, USA  
<http://www.setac.org/portland.html>

## December

15-18. december: 5<sup>th</sup> European Meeting on Environmental Chemistry, Bari, Italien.  
Info: Conference Secretariat  
Tel: +39 080 544 2428, fax: +39 080 544 2429  
e-mail: [secretariat@emec5.uniba.it](mailto:secretariat@emec5.uniba.it)  
<http://www.emec5.uniba.it/>

## Kalender 2005

### Februar

7.-11. februar: Particulate Matter Supersites Program and Related Studies - An International Specialty Conference by the American Association for Aerosol Research, Atlanta, Georgia, USA.  
Conference Chair: Paul A. Solomon, US EPA/ORD, tel: 01 702 798 2280  
e-mail: [Solomon.paul@epa.gov](mailto:Solomon.paul@epa.gov)  
<http://www.aaar.org/05Supersites/ConfInfo.htm>

### Marts

9.-11. marts: 4th International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases, Newport Beach, Californien, USA.  
Tel: +1 949 824-8641, fax: +1 949 824-2345  
e-mail: [ICOH@uci.edu](mailto:ICOH@uci.edu)  
<http://www.coeh.uci.edu/ICOH/>

### April

12.-14. april: Urban Transport 2005 Eleventh International Conference on Urban Transport and the Environment in the 21st Century, Algarve, Portugal.  
Info: Amy D'Arcy-Burt, Conference Secretariat.  
Tel: 44 (0) 238 029 3223, fax: 44 (0) 238 029 2853  
e-mail: [adarcy-burt@wessex.ac.uk](mailto:adarcy-burt@wessex.ac.uk)  
<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2005/ut05/index.html>

19.-22. april: 10th International Conference on Occupational Respiratory Diseases, Beijing, Kina.  
Info: Secretariat, mr. Wang Mushi.  
Tel: 86 10 68792527, fax: 86 10 68792528  
e-mail: [executive@icord2005.com](mailto:executive@icord2005.com)  
[http://www.icord2005.com/en\\_home.htm](http://www.icord2005.com/en_home.htm)

### Maj

10.-13. maj: XXVth International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Berlin, Tyskland.  
<http://www.eapcct.org/frame2.php>  
se under: congresses.

16.-18. maj: Air Pollution 2005 - Thirteenth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Cordoba, Spanien.  
Info: Conference Secretariat, Rachel Green.  
Tel: 44 (0) 238 029 3223, fax: 44 (0) 238 029 2853  
e-mail: [rgreen@wessex.ac.uk](mailto:rgreen@wessex.ac.uk)  
<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2005/air05/index.html>

23.-25. maj: Risø International Energy Conference. Technologies for sustainable energy development in the long term, Risø, Danmark.  
Info: Heidi Andersen, Risø National Laboratory.  
Tel: +45 4677 5151, fax: +45 4677 5199  
e-mail: [heidi.andersen@risoe.dk](mailto:heidi.andersen@risoe.dk)  
[www.risoe.dk/conferences/energyconf05](http://www.risoe.dk/conferences/energyconf05)

### Juni

4.-7. juni: Vector-borne emerging and re-emerging pathogens and their infections, Istanbul, Tyrkiet.  
Info: Dr Ece Sen Turkish Microbiological Society.  
Tel: +90 212-531 7089, fax: +90 216-347 0584  
e-mail: [borrelia@bluemail.ch](mailto:borrelia@bluemail.ch)

5.-9. juni: International Conference on Heavy Metals in the Environment, Rio de Janeiro, Brasilien.  
e-mail: [RMELAMED@cetem.gov.br](mailto:RMELAMED@cetem.gov.br)  
<http://www.ujf-grenoble.fr/ichmet/>

12.-15. juni: Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals - 2005, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige.  
[http://www.cdc.gov/niosh/topics/skin/OEESC2/conference\\_info.html](http://www.cdc.gov/niosh/topics/skin/OEESC2/conference_info.html)

---

26. juni-1. juli: World Allergy Congress, München, Tyskland.

Info: Congress Secretariat: Congrex Sweden AB.

Tel: +46(0)8 459 66 00, fax +46(0)8 661 9125

e-mail: [wac2005@congrex.se](mailto:wac2005@congrex.se)

<http://www.worldallergy.org/congresses/index.shtml>

26. juni-1. juli: The 10<sup>th</sup> Congress of the International Neurotoxicology Association, Porvoo, Finland.

<http://www.neurotoxicology.org/ina10.htm>

## Juli

17.-22. juli: 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Skotland.

<http://cwis.livjm.ac.uk/carotenoid2005/>

23.-28. juli: International Union of Microbiological Societies: Microbes in a Changing World, San Francisco, Californien, USA.

<http://www.iums2005.org>

## August

21.-25. august: 5th World Congress on Alternatives and Animal Use, Berlin, Tyskland.

Tel.: +49 (0)30 - 85 99 62 - 0

Fax: +49 (0)30 - 85 07 98 26

e-mail: [info@ctw-congress.de](mailto:info@ctw-congress.de)

<http://www.ctw-congress.de/act2005/>

## September

4.-8. september: The 9th International Conference on Environmental Mutagens, and the 36th Annual Meeting of the Environmental Mutagen Society, San Francisco, USA.

<http://www.icem2005.org>

4.-9. september: INDOOR AIR 2005 - The 10th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Beijing, Kina.

<http://www.indoorair2005.org.cn>

11.-14. september: Eurotox 2005, Krakow, Polen.

Info: Professor Konrad J. Rydzynski.

Tel: +48 42 314 625/626, fax +48 42 656 8331

e-mail: [konrad@imp.lodz.pl](mailto:konrad@imp.lodz.pl)

13.-17. september : Seventeenth Conference of the International Society for Environmental Epidemiology : Sustaining World Health Through Environmental Epidemiology: Setting a New Global Research Agenda, Johannesburg, Sydafrika.

<http://www.isee2005.co.za>

14.-16. september: Environmental Health Risk 2005. Third International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health, Bologna, Italien.

Info: Conference Secretariat, Katie Banham.

Tel: 44 (0) 238 029 3223, fax: 44 (0) 238 029 2853

e-mail: [kbanham@wessex.ac.uk](mailto:kbanham@wessex.ac.uk)

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2005/ehr05/index.html>

## Oktober

5.-7. oktober: EEH 2005. First International Conference on Environmental Exposure and Health, Atlanta, USA.

Info: Conference Secretariat, Amy D'Arcy-Burt.

Tel: 44 (0) 238 029 3223, fax: 44 (0) 238 029 2853

e-mail: [adarcy-burt@wessex.ac.uk](mailto:adarcy-burt@wessex.ac.uk)

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2005/eeh05/index.html>

## November

2.-4. november: 2nd International Symposium on Recent Advances in Food Analysis of the International Association of Environmental Analytical Chemistry (IAEAC), Prag, Tjekkiet.

Info: Mrs. Marianne Frei-Häusler.

Tel +41614812789, fax + 41614820805

e-mail: [iaeac@dplanet.ch](mailto:iaeac@dplanet.ch)

[http://www.iaeac.ch/food\\_home.htm](http://www.iaeac.ch/food_home.htm)

10.-11. november: The Third Mycotoxin Forum, Noordwijk aan Zee, Holland.

Tel: +31 30 2294247, fax: +31 30 2252910

e-mail: [info@bastiaanse-communication.com](mailto:info@bastiaanse-communication.com)

<http://www.bastiaanse-communication.com/html/3th-wmf.html>

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, f.eks. via hjemmesidens postkasse:

[post.ismf@sst.dk](mailto:post.ismf@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  
ISMFs sekretariat  
Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
Postboks 1881  
2300 København S  
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76  
fax 72 22 74 11  
e-mail [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)  
<http://www.ismf.dk>

også hvis du bare har en god idé!