miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed Formidlingsblad 26. årgang, nr. 1, juni 2020

Læs om

Feltundersøgelse af human eksponering for PCB i bygninger

Helbredseffekter af mikroplast og nanoplast

Perfluorerede stoffer og astma

Arbejde med styren og autoimmune reumatologiske sygdomme

Øger luftforurening risikoen for ADHD?

Har fødselsvægt betydning for infertilitet?

Luftfugtighed i indeklimaet

Lange arbejdstider og risiko for helbredseffekter

Kontaktallergi over for PPD i hårfarver

Indhold

Feltundersøgelse af human eksponering for PCB i bygninger i Brøndby Strand Parkerne .. 3

Helbredseffekter af mikroplast og nanoplast 13

Udsættelse for perfluorerede stoffer som foster og forekomsten af astma hos 5-årige børn i Odense Børnekohorte 25

Arbejde med styren og udvikling af autoimmune reumatologiske sygdomme 36

Øger luftforurening risikoen for ADHD? 44

Har fødselsvægt betydning for infertilitet senere i livet? 52

'Våd' indeluft – godt eller skidt for indeklimaet? 56

Lange arbejdstider, helbred, risiko for ulykker og tidlig død blandt danske lønmodtagere 61

Kontaktallergi over for para-phenylendiamin og den involverede immunologi - Resume af ph.d. afhandling 65

Nyt fra internettet 67

Kalender 2020 72

Miljø og sundhed

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

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Ulla Vogel (ansv)
Katrin Vorkamp
Hilde Balling

26. årgang, nr. 1, 2020.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 2001-4146
http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms2001.pdf

Udendørs luftforurening

Verdenssundhedsorganisationen (WHO) estimerede i 2016, at udendørs luftforurening på verdensplan medfører 4,2 mio. for tidlige dødsfald om året som følge af udsættelse for partikler på 2,5 µm og derunder. Hovedparten af de for tidlige dødsfald, ca. 91 %, forekommer i lav- og middelindkomstlande, men højindkomstlande går heller ikke fri. Det Europæiske Miljøagentur anfører, at luftforurening er den største miljørelaterede helbredsrisiko i Europa.

I Danmark har forskere ved Institut for Miljøvidenskab på Aarhus Universtet beregnet, at 4200 for tidlige dødsfald dødfald årligt skyldes luftforureningen. Hvordan forskerne når frem til dette tal er glimrende beskrevet i en ny publikation i Miljøbiblioteket, der omtales i dette nummer af bladet.

Her i bladet har vi gennem alle årene løbende bragt artikler om helbredseffekter af luftforurening. I dette nummer stiller en forskerguppe spørgsmålet om luftforurening øger risikoen for ADHD.

I denne måned er det nøjagtigt 25 år siden at det første nummer af "miljø og sundhed" udkom – ikke nogen omfattende udgave, men den første spæde start.

Det aktuelle nummer er noget mere omfattende med otte artikler, der spænder over vidt forskellige emner, hvilket afspejler, at nok er luftforurening den største miljøreaterede helbredsrisko, men at miljøet byder på mange andre helbredsmæssige udfordringer.

Det er rigtig godt at se, at der er så mange unge forskere, der uden tøven har sagt ja til at skrive om deres forskning og er gået til opgaven med entusiasme.

Det øger troen på, at forskningen i miljøfaktorers betydning for helbredet vil blive videreført i fin stil i Danmark.

Hilde Balling

Feltundersøgelse af human eksponering for PCB i bygninger i Brøndby Strand Parkerne

Af Helle Vibeke Andersen[1], Marie Frederiksen[2] og Lisbeth E. Knudsen[3]

Sammenfatning

Et feltstudie om human eksponering for PCB i bygninger i slutningen af 2017 viser, at der er en øget eksponering for PCB i boliger med forhøjet indhold af PCB i indeluften. Hos de eksponerede beboere udgjorde lavt kloreret PCB primært forøgelsen af PCB i blodet sammenholdt med en referencegruppe. Lavt kloreret PCB dominerede også i de forhøjede luftkoncentrationer, der i gennemsnit var 40 gange større end niveauet i referenceboliger. Hos eksponerede beboere var PCB niveauer i blodet såvel som variationen sammenlignelige med fund fra en lignende undersøgelse i Farum Midtpunkt i 2011. I feltstudiet indgik også aftørring af deltagernes håndflader (hand wipes) og trods stor spredning på resultaterne, var der tydelig forskel mellem eksponerede beboere og referencegruppe. Prøver fra aftørring af vægoverflader (overflade wipes) i eksponerede og referenceboliger viste også forskel. Generelt var stigende indhold af PCB i luften fulgt af et stigende indhold af PCB i støv fra beboernes støvsugerposer. Resultaterne fra hand wipes viser potentiale for en non-invasiv screeningmetode, der kan indikere nylig eksponering for PCB. Overflade wipes og støvprøver viser også potentiale som metoder til at screene for forhøjede niveauer af PCB i indeluft i bygninger. De indsamlede prøver blev analyseret for en række forskellige PCB-kongener. I blodet udgjorde PCB-28 den største forskel mellem den eksponerede gruppe og referencegruppen. Blandt de forhøjede kongener viste de mere svært nedbrydelige (PCB-28, -66 og -74) en forøgelse i blodet med stigende tid beboet i en forurenet bolig. Kongenerne PCB-44 og -70, som hurtigere udskilles, var uafhængige af tiden beboet i forurenet lejlighed og derfor egnet som mål for en nylig eksponering af PCB. Trods stor spredning i absolutte niveauer var kongenermønstre i hhv. luft, overflade wipes og støv ensartede.

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

Introduktion

Polyklorerede bifenyler (PCB) tilhører gruppen af svært nedbrydelige organiske miljøgifte, POP-stofferne. PCB er fedtopløseligt og ophobes i fødekæderne, hvor det primært findes i fede fisk samt i kød og mejeriprodukter. Fødevarer er normalt den vigtigste eksponeringsvej for mennesker, men i 2009 kom der i Danmark en erkendelse af, at der kan forekomme betragtelige mængder af PCB i indeluften i visse bygninger, og dermed kan indånding af PCB blive en betydelig eksponeringsvej (1). PCB har en lang række effekter på mennesker, bl.a. påvirkning af udviklingen og funktionen af forplantningssystemet og immunsystemet (1). WHO's International Agency for Research on Cancer (IARC) har klassificeret alle PCB-kongener og -blandinger i "gruppe 1, kræftfremkaldende for mennesker" (2).

I Danmark har PCB lovligt været anvendt som blødgører og brandhæmmer i en række byggematerialer fra ca. 1950 og frem til et forbud i 1977 (3). PCB i byggematerialer kan efterfølgende påvirke indeluften i en grad, der er sundhedsmæssigt uacceptabel. PCB har også været anvendt i visse typer elektrisk udstyr frem til 1986, fx kondensatorer anvendt i armaturer til lysstofrør (3,4). I dag er PCB helt forbudt og optræder på EU's liste over farlige stoffer, hvor det betegnes som et af de svært

nedbrydelige organiske giftstoffer, POP-stoffer. PCB er blandt de 12 miljøgifte, der går under betegnelsen "The Dirty Dozen" i Stockholmkonventionen og de forpligtelser, der følger af konventionen, er samlet i POP-forordningen (5). Forordningen fastlægger overordnet, hvordan PCB-holdigt affald skal håndteres i EU.

Sundhedsstyrelsen har vejledende aktionsværdier for indholdet af PCB i indeluften (6). PCB er ikke akut giftig, og Sundhedsstyrelsens vejledende aktionsværdier er baseret på længere tids eksponering (måneder til år). Aktionsværdierne er baseret på tyske retningslinjer, hvor de tyske myndigheder har fastsat et "Tolerabelt dagligt indtag" (TDI) (7,8). Den lave vejledende aktionsværdi på 300 ng/m^3 er baseret på, at højst 10 % af TDI bør komme fra luften, så der er "plads" til andre PCB-eksponeringer, fx via fødevarer. Koncentrationer under 300 ng/m^3 i indeluften vurderes ikke at medføre forøget helbredsrisiko. Den øvre aktionsværdi på 3.000 ng/m^3 svarer til, at bidraget fra indeluften udfylder TDI 100 procent. Aktionsværdierne er baseret på en eksponering gennem indånding. Der er andre eksponeringsveje, men der mangler viden om den relative betydning af eksponering via hudens optag fra luften og ved berøring af kontaminerede overflader samt via støv, beklædning og fødevarer, der har optaget PCB fra luften og boligens materialer. Figur 1 viser de tre primære eksponeringsveje for PCB som er indånding, indtag gennem munden (oralt indtag) og hudoptag.

Figur 1. Eksponeringsveje for PCB.

I 2017 blev der iværksat en feltundersøgelse, hvis formål var at undersøge den humane eksponering for PCB i forurenede bygninger og den relative betydning af indånding, hudoptag og indtag af støv som eksponeringsvej for PCB i forurenede boliger. Feltundersøgelsen er gennemført i Brøndby Strand Parkerne, hvor der i perioden 2010-2012 blev registreret PCB i fuger i fem ud af de i alt tolv højhuse, der er bygget i perioden 1968 til 1974. Konstruktionsprincippet i højhusene er bærende skillevægge og dækelementer i beton med delvist lette facadepartier og glas. Målinger af indeluften havde vist, at PCB fra fugerne havde spredt sig til indeklimaet (9). Umiddelbart før igangsættelse af feltundersøgelsen havde beboerne stemt for en plan om nedrivning af de PCB-forurenede højhuse.

Efter videnskabsetisk godkendelse af protokol og overholdelse af GDPR (General Data Protection Regulation) blev alle deltagere informeret om deres individuelle resultater på anmodning. Efter individuelt samtykke og ifølge GDPR blev involverede boligselskaber informeret om luftkoncentrationer af PCB i de enkelte boliger.

Nærværende artikel omhandler de overordnede resultater fra feltundersøgelsen og bygger på resultater beskrevet i Frederiksen et al. (2020) (10) og Andersen et al. (2020) (11), hvor også metoder og fremgangsmåde ved prøveindsamlingen er detaljeret beskrevet.

Feltundersøgelsen

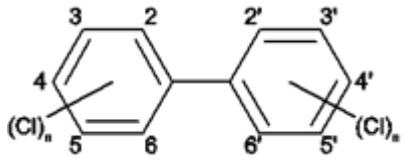
Samtlige beboere fra højhuse med PCB-holdige fuger fik en invitation til at deltage i undersøgelsen, mens referencegruppen var beboere fra højhusene uden PCB-holdige fuger samt omkringliggende lavhuse. I alt meldte 96 deltagere sig til undersøgelsen, hvoraf 21 boede i referenceboliger. Beboerne fik taget en blodprøve og hænderne aftørret med en spritserviet ("hand wipes"). Blodprøverne blev centrifugeret og PCB-indholdet i serum analyseret. PCB binder til fedt i kroppen og derfor justeres

Lidt om PCB som kemisk forbindelse

PCB er fællesbetegnelsen for en kemikaliegruppe, der kemisk set består af det samme ”skelet” (stoffet ”biphenyl”), men med varierende indhold af klor (Figur 2). Der er derfor mange forskellige PCB’er, teoretisk set 209 ”kongener” med forskelligt antal og placering af kloratomer. Selv om de enkelte PCB kongener indbyrdes har mange ligheder og relaterede egenskaber, er der forskelle i fysisk-kemiske og toksiske egenskaber.

Kongenerne navngives med et nummer afhængigt af, hvor og hvor mange klor der sidder. Jo højere nummer, jo flere kloratomer og jo højere kloreringsgrad. Normalt omtales kongener med fem eller flere klor som ”højt kloreret”, mens kongener med mindre end fem klor omtales ”lavt kloreret”. Alle kongener bindes i fedtvæv og de udskilles meget langsomt. Det betyder, at de ophobes i fødekæderne og også i mennesker. I det ydre miljø og i fødevarerne findes PCB især som de højt klorerede forbindelser. Det betyder, at vi alle sammen er eksponeret for de højt klorerede kongener gennem vores fødevarer. I feltundersøgelsen har der også været fokus på lavere klorerede kongener, der har relevans for indeluften i bygningerne.

PCB tilhører gruppen af tungtflygtige organiske forbindelser (SemiVolatile Organic Compounds, SVOC’er). En af egenskaberne ved SVOC’er er, at de har stor affinitet til de fleste overfladematerialer, støv og partikler i luften. I indendørs miljø sker der derfor en transport, hvor gasformige SVOC’er emitteres til indeluften fra deres oprindelige kilde og efterfølgende i varierende grad adsorberes på alle overflader. Udvekslingen mellem gasfasen og overflader, støv og partikler i luften kan gå begge veje, dvs. overflademateralerne under visse forhold vil optage PCB, mens ændrede forhold kan betyde en afgivelse af stoffet tilbage til luften. Denne egenskab gør afhjælpning af bygninger med forhøjet indhold af PCB i indeluften til en stor udfordring. Ofte er det ikke tilstrækkeligt at fjerne de oprindelige kilder og tilstødende forurenede materialer. Spredningen af PCB til alle indvendige overflader betyder, at de kan afgive PCB til indeluften og dermed reducere effekten af tiltag, der ellers skulle sænke luftkoncentrationen.



Figur 2. Skematisk biphenylmolekyle, hvor der kan sidde fra 1 til 10 klor (Cl) på de nummererede pladser.

resultatet ofte for indholdet af fedt (lipid) i blodet for at optimere sammenligneligheden på tværs af studier. Det var dog ikke tilfældet i Farum Midtpunkt-undersøgelsen og sammenligningen med disse resultater nedenfor er baseret på serumindholdet uden korrektion for lipidindhold.

Beboerne fordelte sig mellem 53 eksponerede boliger og 20 referenceboliger. Der blev opsamlet en luftprøve over 24 timer i stuen i hver af de 73 boliger, og der blev lavet en aftørring af væggen med en spritserviet efter en defineret procedure. Beboernes støvsugerpose blev også indsamlet. Støvet fra de indsamlede støvsugerposer blev sigtet og fraktionen <75 µm blev analyseret for indhold af PCB. Beboerne har besvaret to spørgeskemaer, et personligt og et relateret til boligen, bl.a. om rengøringsvaner.

Alle de indsamlede prøver er analyseret for en række PCB kongener med forskellig kloreringsgrad. Der er analyseret for de syv såkaldte indikatorkongener (PCB-28, -52, -101, -118, -138, -153 og -180). Der er yderligere analyseret for PCB-8, -18, -31, -44, -66, -74, -99 og -105, dvs. i alt 15 PCB kongener. Summen af disse 15 kongener er angivet nedenfor som PCB_{sum15}. Hand wipes og blodprøver er yderligere analyseret for PCB-70, -170, -187, -194, dvs. i alt 19 kongener, PCB_{sum19}. Nogle af resultaterne nedenfor er angivet som summen af analyserede kongener med samme kloreringsgrad, homologer (2 Cl: PCB-8; 3 Cl:

PCB-18 til -31; 4 Cl: PCB-44 til -74; 5 Cl: PCB-99 til -118; 6 Cl: PCB-138 til -153; 7 CI: PCB-170 til -180). PCB-koncentrationen i luften er opgivet som PCB_{total}, der beregnes som 5 gange summen af indholdet af de syv indikatorkongener. Faktoren "5" kompenserer for alle de kongener, der ikke er kvantificeret. I europæisk sammenhæng er dette den almindelige måde at angive koncentrationen af PCB i indeluft. Det er også den måde Sundhedsstyrelsens aktionsværdier for PCB i indeluft er udtrykt.

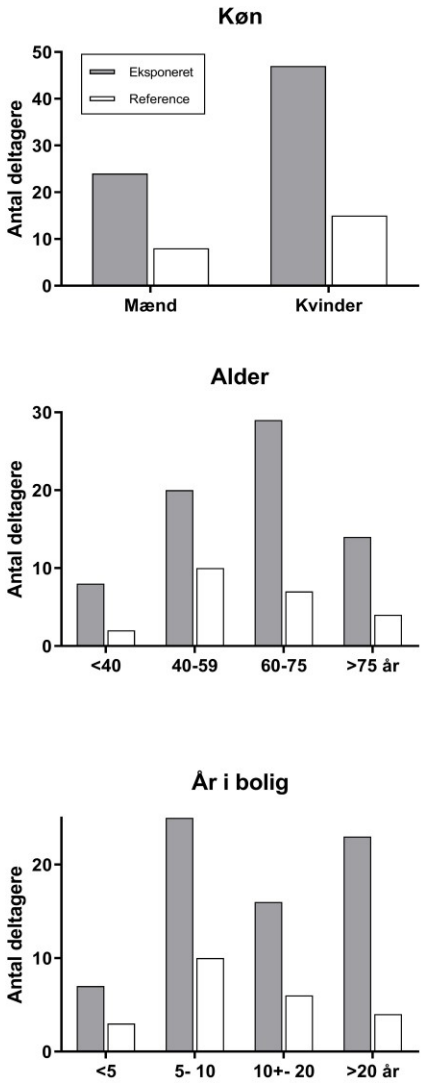
Resultater og diskussion

Deltagersammensætning

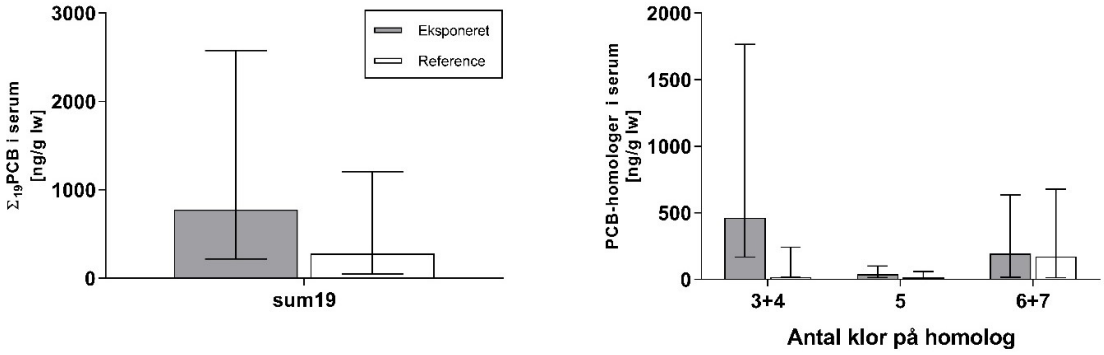
Blandt de 96 deltagere var 21 fra boliger uden forhøjet PCB i indeluften. Figur 3 viser fordelingen af beboere ift. køn, alder og antal år i nuværende bolig. Der skelnes mellem beboere i boliger med forhøjet PCB i indeluften og referenceboliger på figuren.

PCB i blodet

Figur 4 viser resultater for blodprøverne (serum) for hhv. eksponeret og reference gruppe. Figur 4a viser summen af alle de analyserede kongener (PCB_{sum19}), mens Figur 4b er opdelt efter kongeners kloreringsgrad. Resultaterne viser, at der er PCB i blodet hos begge grupper, men forhøjet indhold hos de deltagere, der bor med forhøjet indhold af PCB i indeluften (Figur 4a). Opdeles efter kongenernes kloreringsgrad, viser Figur 4b, at det er PCB med tre og fire klor, der udgør den store forskel. Der er dog også en lille forskel for PCB med fem klor. For de højtklorerede kongener i blodprøverne (seks og syv klor), er der ikke forskel mellem deltagere fra boliger med forhøjet PCB i indeluften og referenceboliger. Det skyldes, at man primært udsættes for højt kloreret PCB gennem kosten.



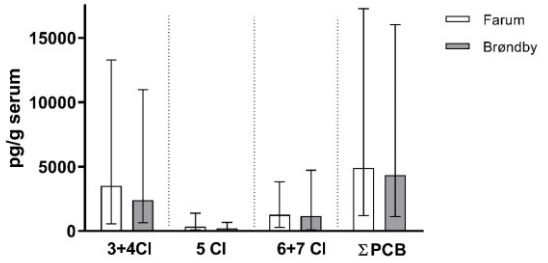
Figur 3. Fordeling af deltagere i bolig med hhv. uden forhøjet indhold af PCB i indeluften ("eksponeret" og "reference") ift. køn, alder og antal år i bolig.



Figur 4. Indholdet af PCB i serum hos de eksponerede beboere og beboere i referencegruppen. a) PCBsum$_{19}$ i serum b) De 19 kongener opdelt i grupper efter antal klor (Cl). Værdierne er angivet som median og 5/95 % percentiler, lw: lipid weight.

Brøndby i forhold til Farum

I Farum Midtpunkt var en del af bebyggelsen opført med PCB-holdig fugemasse i lighed med højhusene i Brøndby Strand Parkerne. Beboere i Farum deltog i 2011 i et lignende feltstudie med måling af indhold af PCB i blod og luft i boligen (12, 13). Figur 5 viser median-værdier samt variation (5/95 % percentiler) for indholdet af PCB i serum fra hhv. Farum og Brøndby Strand Parkerne. Resultaterne er både opdelt efter kloreringsgraden af kongener og vist som summen.

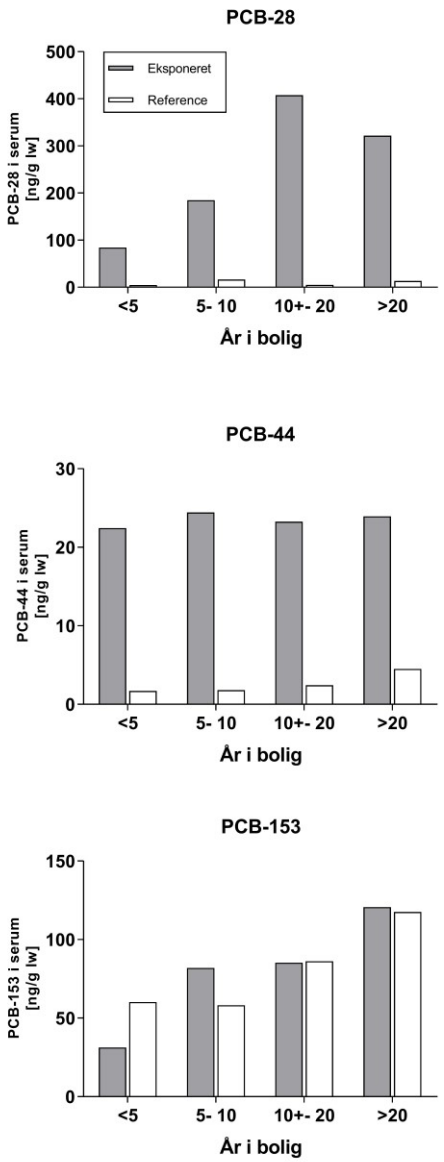


Figur 5. Median samt 5/95% percentiler af indholdet af PCB i blodet fra eksponerede beboere i hhv. Farum (n=139) (13) og nærværende undersøgelse. De målte kongener er opdelt i grupper efter indhold af klor (Cl) og som sum. Figuren er oversat og gengivet fra Frederiksen et al. (2020) (9).

Data fra Farum kommer fra Sundhedsstyrelsen (2012) (14) og Meyer et al. (2013) (13), og tallene for Brøndby Strand Parkerne repræsenterer de samme kongener, som også blev målt i Farum Midtpunkt. Resultaterne viser, at både indhold og variation af PCB i blodet ligger på sammenlignelige niveauer i de to bebyggelser.

Forskellige kongener og tid i bolig

Figur 6 viser serumindholdet af tre kongener (PCB-28, -44 og -153) i relation til den tid, beboerne har boet i forurenet hhv. reference bolig. Værdierne er middel for de enkelte tidsintervaller. Sammenholdes eksponerede og referencebeboere, er både PCB-28 og -44 tydeligt forhøjet hos eksponerede beboere, allerede efter få år i boligen. PCB-28 er blandt de lavt klorerede kongener, der udskilles langsomt. Figur 6a viser, at indholdet af PCB-28 i blodet hos eksponerede beboere generelt øges med tiden i eksponeret bolig. Det bekræfter, at denne kongener hører til de mere svært nedbrydelige og ophobes i kroppen over tid, og at eksponeringen primært kommer fra boligen. Statistiske analyser i Frederiksen et al. (2020) (10) viser, at øget indhold i blodet med stigende tid i eksponeret bolig også gælder PCB-66 og -74. Figur 6b viser, at indholdet af PCB-44 i blodet er forhøjet hos de eksponerede beboere, men her ses ikke en relation til tiden. De statistiske analyser viser, at dette



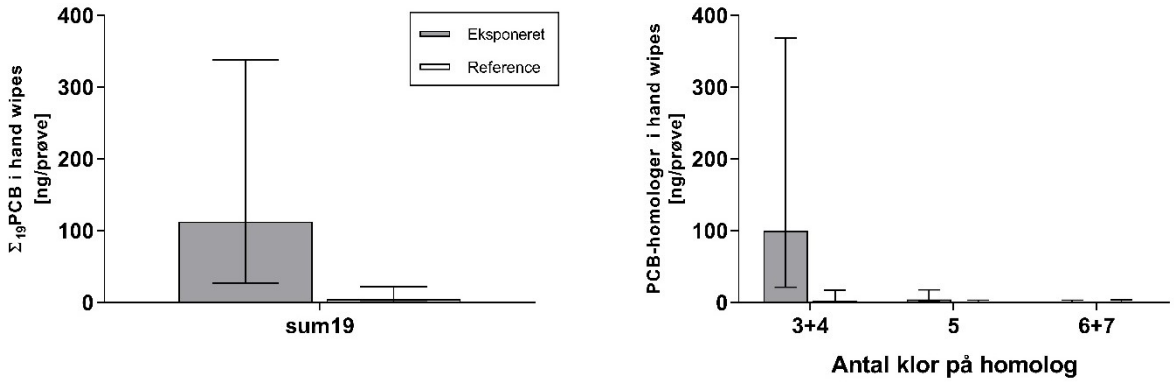
Figur 6. Middelværdier for indhold af PCB i serum i relation til beboet tid i eksponeret, hhv. reference bolig for a) PCB-28, b) PCB-44 og c) PCB-153. Figurens data er efter Frederiksen et al. (2020) (9).

også gælder PCB-70 og bekræfter en formodning om større nedbrydelighed. Det betyder endvidere, at disse kongener kan anvendes som indikation for en nylig eksponering. PCB-153 hører til de svært nedbrydelige kongener som primært indtages med kosten. Figur 6c viser, at niveauerne for beboere i både eksponerede og referenceboliger har sammenlignelige koncentrationer og dermed sammenlignelig eksponering gennem kosten. Figur 6c viser endvidere, at indholdet i blodet af PCB-153 for begge beboergrupper stiger med tiden beboet i boligen. Stigningen med tiden skyldes formentlig et sammenfald mellem lang tid i boligen og generelt øget alder, da PCB-153 indholdet typisk stiger med alderen (15).

Hand wipes

Resultaterne fra hand wipes viste generelt markante forskelle på beboere fra eksponerede og referenceboliger, men også stor variation blandt de eksponerede deltagere. Figur 7 viser medianværdier og variation (5/95 % percentiler) for de to grupper. Figur 7a viser summen af de målte PCB kongener, og Figur 7b viser resultaterne opdelt efter kongenernes kloreringsgrad. Forskellen mellem de to grupper skyldes primært kongener med tre og fire klor (Figur 7 b).

Der var fund af PCB på samtlige hand wipes, også hos referencegruppen. Fund på referencepersoner kan have flere årsager, bl.a. en baggrundsforurening i miljøet. Der var også referencelejligheder, der havde PCB i indeluften, men ikke på niveauer over Sundhedsstyrelsens lave aktionsværdi. I det videre arbejde med data vil vi se mere på de forskellige kongener og deres indbyrdes mønster og forsøge af afdække kilden til PCB på håndfladerne.



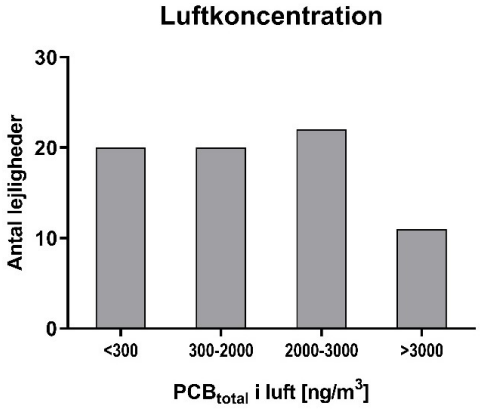
Figur 7. Median og 5/95%-interval af indholdet af PCB i hand wipes hos de eksponerede beboere og beboere i referencegruppen. a) summen af de 19 kongener, b) De 19 kongener grupperet efter antal klor (Cl).

Målinger fra boligen

Luft

Der var stor forskel på luftkoncentrationerne af PCB i eksponerede boliger sammenlignet med referenceboligerne. Gennemsnittet for eksponerede boliger var 2330 ng PCB_{total}/m^3, hvilket er 40 gange gennemsnittet af niveauet i referenceboligerne (58 ng PCB_{total}/m^3). Gennemsnitskoncentrationen i de eksponerede boliger var væsentlig højere end gennemsnittet på 1030 ng/m^3 fundet i Farum Midtpunkt, hvilket dog også blev målt efter midlertidig afhjælpning var gennemført (Frederiksen et al., 2012) (12).

Der var stor variation i luftkoncentrationen indenfor både eksponerede og referenceboliger. I referencegruppen lå alle boliger under Sundhedsstyrelsens lave vejledende aktionsgrænse på 300 ng PCB_{total}/m^3. Opdeles luftkoncentrationer fra de eksponerede boliger i intervaller, var der ligelig fordeling mellem antal boliger i intervallet 300 til 2000 ng PCB_{total}/m^3 og 2000 til 3000 ng PCB_{total}/m^3, mens antallet faldt til ca. halvdelen i gruppen over 3000 ng PCB_{total}/m^3 (Figur 8).

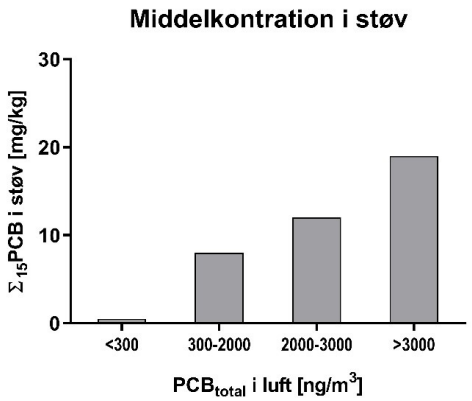


Figur 8. Antallet af boliger i forskellige intervaller for koncentrationen af PCB_{total} i indeluften. Alle boliger med værdier <300 ng/m^3 er referenceboliger.

Støv

Der var stor variation i indholdet af PCB i støvprøver taget fra beboernes støvsugerposer og generelt en markant forskel mellem eksponerede og referenceboliger. To støvprøver fra referenceboliger lå under grænsen for, hvad man kan detektere i den kemiske analyse. I de eksponerede boliger var der en tendens til øget indhold af PCB i støvet med stigende indhold af PCB i indeluften. Figur 9 viser middelkoncentrationen i støv, grupperet efter koncen-

trationsintervaller af PCB i indeluften (som på Figur 8). Koncentrationen er angivet som summen af de målte kongener, PCB_{sum15}. Støvprøverne har potentiale som en egnet indikator på forhøjet indhold af PCB i indeluften, men trods en vis sammenhæng med koncentrationsniveauer i luften er spredningen så stor, at det ikke direkte kan relateres til Sundhedsstyrelsens aktionsværdier.



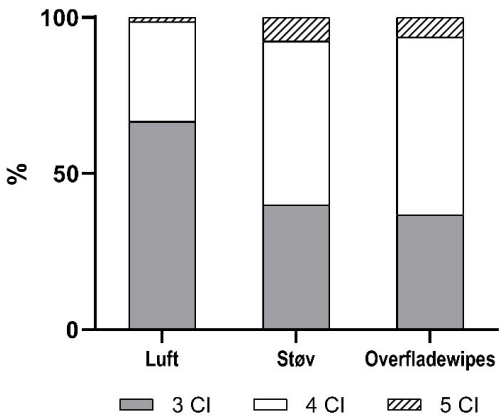
Figur 9. Middelkoncentration af støv i grupper opdelt efter indhold af PCB i luften. Koncentrationen er angivet som sum af de 15 målte PCB kongener.

Overflade wipes

Prøver fra de eksponerede boliger var i gennemsnit 50 gange højere end referenceboligerne, men med stor spredning og uden tydelig sammenhæng med niveauet af PCB i indeluften. Over halvdelen af prøverne fra aftørring af vægoverflade i referenceboligerne lå under grænsen for den kemiske analyse, mens resten af prøverne lå på lave niveauer. Den markante forskel mellem eksponerede og referenceboliger betyder, at metoden har potentiale som en screeningsmetode til at detektere forhøjede PCB-koncentrationer i en bygning.

Relativ fordeling af kongener i luft, støv og overflade wipes

Ud over koncentrationen af de enkelte kongener i en prøve, kan man se på den relative fordeling af kongener indbyrdes, "kongenermønstret". Trods meget varierende absolutte koncentrationer i de eksponerede boliger, viste prøver af både luft, støv og overflade wipes et relativt ensartet kongenermønster. Figur 10 viser kongenermønstret for luft, støv og overflade wipes fra de eksponerede boliger. Kongenerne er opdelt efter kloreringsgrad. Der er medtaget kongener fundet i mere end 80 % af alle tre typer prøver, hvilket er alle kongener med tre, fire eller fem klor, undtaget PCB-105. Hovedparten af det relative indhold af PCB i luft, støv og overflade wipes udgøres af kongener med tre og fire kloratomer, hvor luften indeholder relativt mere PCB med tre klor, mens støv og overflade har mere PCB med fire klor. Generelt vil damptrykket af kongener falde med stigende antal klor og resultaterne bekræfter en forventning om, at de lettere kongener dominerer i luften, mens det i højere grad er de lidt mere klorerede, der afsættes fra luften til vægoverfladen og støvet. Endvidere bekræfter resultaterne, at det i høj grad er luftens PCB, der er kilden til forhøjede koncentrationer i støv og på overfladen af væggen, selvom der ikke nødvendigvis er en entydig sammenhæng mellem de absolutte koncentrationer.



Figur 10. Generel relativ fordeling af kongener, der er detekteret i mere end 80 % af prøverne fra eksponerede boliger.

Konklusion

Feltstudiet viste en betydeligt øget eksponering for PCB i boligerne med forhøjet indhold af PCB i indeluften. Blodprøver såvel som hand wipes, luftprøver, støvprøver og wipes af vægoverflade var alle domineret af de lavt klorerede kongener hos beboere i boliger med forhøjet koncentration af PCB i indeluften. Både koncentration og indhold af de forskellige kongener relaterer til kilden, omgivelserne og til egenskaber ved det materiale, de bestemmes i. For kropsbelastningen kommer også en tidsfaktor ind. En bestemmelse af PCB i en blodprøve repræsenterer en koncentration, der er resultatet af en eksponering over tid med både akkumulering og nedbrydning i kroppen. Resultaterne viser også, at støvsugerposer, wipes af vægoverflade og hand wipes afspejler PCB i boligen og har potentiale som screening metoder til identifikation af PCB-forurenerede boliger.

Feltstudiet udgør en del af et samlet projekt med titlen "Human eksponering for PCB i bygninger". Projektet gennemføres af Statens Byggeforskningsinstitut (nu "BUILD - Institut for byggeri, by og miljø") ved Aalborg Universitet i samarbejde med bl.a. Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Københavns Universitet og det rådgivende firma Golder Associates a/s. Projektet er støttet gennem de involverede boligselskaber, Landsbyggefonden og Realdania. Vi vil gerne takke deltagende beboere og boligselskaber for det gode samarbejde ved gennemførelsen af projektet.

Læs også om .....
Erkendelsen af PCB i indeluften som betydelig eksponeringsvej i 2009 var en ny problematik i Danmark og i 2011 lavede Regeringen en handlingsplan for PCB i bygninger. Handlingsplanen indeholder en lang række initiativer og dele af udmøntningen er beskrevet i et indlæg i april 2018 i "Miljø og Sundhed" (Andersen, 2018). I jubilæumsnummeret af "Miljø og Sundhed" fra oktober 2019 er en artikel om forebyggelse i relation til indeklimaet med særlig fokus på bl.a. PCB. Her er bl.a. en kort beskrivelse af human eksponering og helbredseffekter af PCB (Andersen et al., 2019). Endvidere har Statens Byggeforskningsinstitut ved Aalborg Universitet udgivet anvisninger om PCB i bygninger (Andersen, 2015 & 2017).
*Andersen HV (2015). Undersøgelse og vurdering af PCB i bygninger. SBi-anvisning 241, 2. udg., Aalborg Universitet, 171 s. **
Andersen HV (2017). PCB i bygninger–afhjælpning, renovering og nedrivning. SBi-anvisning 268. AAU, 160 s. ***
Andersen HV (2018). Opdatering på PCB. Sundhedsstyrelsens blad "Miljø og Sundhed", årgang 24, nr. 1, s. 36-42.*
Andersen HV, Thrane U & Gunnarsen L (2019). Forebyggelse i relation til indeklimaet med særlig fokus på skimmelsvampe og PCB. Sundhedsstyrelsens blad "Miljø og Sundhed", årgang 25, nr. 2, s. 43-52.

Yderligere information:
Helle Vibeke Andersen
e-mail: hvand@build.aau.dk

Referencer

1. Gunnarsen L, Larsen JC, Mayer P, Sebastian W. *Sundhedsmæssig vurdering af PCB-holdige bygningsfuger* (Orientering fra Miljøstyrelsen Nr. 1). København, 2009.

2. International Agency for Research on Cancer. *Polychlorinated and polybrominated biphenyls.* IARC Monographs, 2015, volume 107. Lokaliseret på: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol107/mono107.pdf

3. Miljøstyrelsen (1983). *PCB/PCT-forurening. En udredning om forbrug, forurening og transportveje for PCB og PCT i Danmark.* Lyngby: COWIconsult.

4. Miljøstyrelsen. *Vejledning om håndtering af PCB-holdige kondensatorer i lysarmaturer.* (Vejledning fra Miljøstyrelsen nr. 10, 2015). København.

* https://sbi.dk/anvisninger/Pages/241-Undersoegelse-og-vurdering-af-PCB-i-bygninger-2.aspx

** https://sbi.dk/anvisninger/Pages/268-PCB-i-bygninger-afhjaelpning-renovering-og-nedrivning-1.aspx

5. Europarådet. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) Nr. 850/2004 af 29. april 2004 om persistente organiske miljøgifte og ændring af direktiv 79/117/EØF. Lokaliseret på: *

6. Sundhedsstyrelsen (2013). *Sundhedsstyrelsens anbefalinger om aktionsværdier.* Lokaliseret på:**

7. ARGEBAU (1994). *Richtlinie für die Bewertung und Sanierung PCB-belasteter Baustoffe und Bauteile in Gebäuden (PCB-Richtlinie).* Lokaliseret på: http://www.bgbau-medien.de/html/bau/pcb_rl.pdf

8. Ewers U, Rosskamp E, Heudorf U, Mergner HJ. *Zehn Jahre PCB-Richtlinie – Versuch einer Bilanz aus hygienischer und umweltmedizin-isch-toxikologischer Sicht.* Gesundheitswesen 2005;67:809-819.

9. Brøndby Strand Parkerne, HP4 Foreløbig Helhedsplan, sbs rådgivning a/s, april 2013.

10. Frederiksen M, Andersen HV, Haug LS, Thomsen C, Broadwell SL, Egsmose EL, Kolarik B, Gunnarsen L, Knudsen LE. *PCBs in serum and hand wipes from exposed residents living in contaminated high-rises and a reference group.* Int J Hyg Environ Health, 2020;224:113034 https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.113430

11. Andersen HV, Gunnarsen L, Knudsen LE, Frederiksen M. *PCB in air, dust and surface wipes in 73 Danish homes.* Int J Hyg Environdet Health, 2020. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.113429

12. Frederiksen M, Meyer HW, Ebbehøj NE, Gunnarsen L. *Polychlorinated biphenyls (PCBs) in indoor air originating from sealants in contaminated and uncontaminated apartments within the same housing estate.* Chemosphere 2012;89:473-9.

13. Meyer HW, Frederiksen M, Göen T, Ebbehøj NE, Gunnarsen L, Brauer C, Kolarik B, Müller J, Jacobsen P. *Plasma poly-chlorinated biphenyls in residents of 91 PCB-contaminated and 108 non-contaminated dwellings – An exposure study. Int J Hyg* Environ Health 2013;216: 755-62.

14. Sundhedsstyrelsen (2012). PCB eksponering i Farum Midtpunkt –målinger i boliger og blod, ISBN978-87-7104-323-5. Link:***

15. Nichols BR, Hentz KL, Ayward L, Hays SM, Lamb JC. *Age-specific Reference Ranges for Polychlorinated Biphenyls (PCB) Based on the NHANES 2001–2002 Survey.* J Toxicol Environ Health 2007 Part A;70:1873-7.

* http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0850:20090505:DA:PDF

** http://sundhedsstyrelsen.dk/~/media/3759EBD9E7D542DE9B9FDD3220BC45C8.ashx

*** http://www.sst.dk/~/media/A06B6039F70A4A1982D4098A21B73124.ashx

Helbredseffekter af mikroplast og nanoplast

Af Peter Møller og Frederikke Emilie Heddagaard, Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Introduktion

Der har igennem de seneste år – specielt i valgåret 2019 for både Folketinget og Europarlamentet - været fokus på mikroplast. Det har skabt en fornemmelse af store mængder af mikroplast i naturen og risikoen for at mennesker bliver syge som følge af eksponeringen. Tabel 1 giver en oversigt over artikler på Danmarks Radios hjemmeside i 2019, som beskriver nyheder om forurening med plastik eller mikroplastik. Overordnet set giver artiklerne indtryk af en udbredt forurening med plastik, herunder mikroplastik, og der er tiltag fra både almindelige borgere og politikere til at nedbringe mængden og udledning af plastik. Derimod er der kun én artikel, som beskriver helbredseffekter på mennesker, og ingen artikler som nævner nanoplast.

Flere oversigtsartikler i videnskabelige tidsskrifter har beskrevet mulige helbredsskader af mikro- eller nanoplast hos mennesker eller fritlevende dyr, baseret på studier der har anvendt rene plastikpartikler (fx polystyren) eller partikler, som har visse ligheder med plastikpartikler (1-4). I denne artikel sammenfatter vi den nuværende viden om farligheden af mikroplast, herunder også nanoplast, på menneskers sundhed. Det er på nuværende tidspunkt ikke muligt at vurdere helbredsrisikoen for eksponeringen af mikroplast på mennesker, hvorimod der findes mere information om konsekvenserne af mikroplast på det marine miljø. (5). Små plastikstykker eller fibre er reelt partikler, og man kan derfor anvende principperne i partikeltoksikologi til at undersøge farligheden ved eksponering. Artiklen beskriver den fagfællebedømte litteratur på plastikpartiklerne polystyren og polyethylen. Herudover har vi inddraget litteratur om hvidt farvestof i fødevarer (E171) som et eksempel på et partikulært materiale, der tilsættes fødevarer og derved er omfattet af lovgivning på området.

Litteratur

Denne artikel er baseret på en oversigtsartikel, som er publiceret i tidsskriftet *Food and Chemical Toxicology* (6). I afsnitter om mediebevågenhed, risikoopfattelse, risikokommunikation og forebyggelsestiltag henvises til artikler på Danmarks Radios hjemmeside fra året 2019 eller andre kilder, som ikke er fagfællebedømt i videnskabelig målestok. Vi har udelukkende anvendt artikler fra Danmarks Radio, fordi det er en public service virksomhed. Referencerne har til hensigt at beskrive risikokommunikation, herunder forskningsresultater om plastikpartiklers farlighed og forebyggelsestiltag, til den generelle befolkning i Danmark.

Fra plastikaffald til nanoplastik

Forskningen i plastikforurening startede i 1960'erne og omfattede mest, hvordan dyr blev fanget i efterladt plastik (fx fiskegarn) eller døde af forstoppelse efter indtagelse af plaststykker (7). Nogle af de tidlige artikler på området, der fik bred gennemslagskraft, blev publiceret i tidsskriftet *Science* og beskrev koncentrationen af plastik i Sargassohavet (8) og kystnære farvand på nordøstkysten af USA (9). Hypotesen om plastikøer i Stillehavet stammer fra starten af 2000'erne, hvor man havde målt høje koncentrationer af plastikstykker i de nordlige stillehavsstrømme (10). På engelsk betegnes plastikforureningen som *Great Pacific Garbage Patch*, som på dansk synes at blive omtalt som affaldsøen i det nordlige Stillehav. Den øgede bevågenhed på mikroskopiske partikler (heraf mikroplast) fra nedbrudte plastikstykker stammer også fra

Tabel 1. Artikler om plastikforurening på Danmarks Radios hjemmeside i året 2019

Dato	**Emne**[a]	**Titel**
11. januar	Forurening	Mikroplast i drikkevand kan snart måles
18. januar	Tiltag	EU-agentur vil forbyde mikroplast fra 2020
2. februar	Forurening	Ryatæppe-teknik skal sende forskere på sporet af usynligt mikroplast
17. februar	Tiltag	Tonsvis af plastik ender i havet hvert år: Dansk firma smelter det om til regntøj
15. april	Forurening	Som vinden blæser: Mikroplast rejser gennem luften til øde bjergområder
16. april	Forurening	Forskere har fundet mikroplast i et øde bjergområde
25. april	Forurening	Ingrid frygter at få skadet sin mose af kunstgræs: Mikroplast kan skylle ud med vandet
16. maj	Forurening (ordvalg)	Detektor: Nej, der findes (stadig) ikke plastikøer, Mette Frederiksen
18. maj	Tiltag	Vandmænd kan bruges til at fjerne mikroplast i havene
29. maj	Forurening (ordvalg)	Mette Frederiksen: 'Plastik-øer eller kæmpe klaser af plastik i verdenshavene. Det betyder jo det samme'
2. juni	Forurening	Ny rapport: Kilovis af plastik flyder på danske strande
11. juni	Moral	Trods mål om mindre plastik: 'Folkemødet sejler rundt i engangsplastik'
3. august	Tiltag	Lufthavn i USA forbyder salg af vand i engangsplastikflasker
12. august	Tiltag	Tyskland vil forbyde plastikposer
15. august	Forurening	Stafet mod plastik i havet: Frivillige padler og løber fra Sylt til Skagen
15. august	Forurening	Forsker i chok: Mikroplast sviner Jordens uberørte steder
22. august	Sundhedsfare	WHO nedtoner sundhedsfaren ved mikroplast i drikkevandet
24. august	Tiltag	Mette Frederiksen vil forbyde gratis plastikposer
25. august	Tiltag	Plastindustri om poseforbud: 'Hvis forbrugere efterspørger bedre plastikposer, producerer vi det'
16. september	Forurening	Hvor meget plastikaffald er der i Danmark? 57.000 elever bliver forskningsassistenter i kæmpe eksperiment
4. oktober	Tiltag	Nu sker det endelig: Kæmpestort net samler plastikskrald op i Stillehavet
25. november	Tiltag	Vi er blevet bedre til at sortere plastik
2. december	Tiltag	Onlinecasinoer, plastikposer og leasede firmabiler skal betale regeringens finanslov
31. december	Forurening	Thailandsk ferieparadis drukner i plastik fra turister

[a] Artiklerne er inddelt i forhold til at beskrive plastik eller mikroplast i naturen (forurening) og tiltag for at nedbringe udledningen eller sundhedsfaren ved eksponeringen (tiltag). Enkelte artikler har et indhold af moraliserende karakter eller om ordet ”plastikøer” er misvisende i forhold til at beskrive forureningen af havene med plastik,

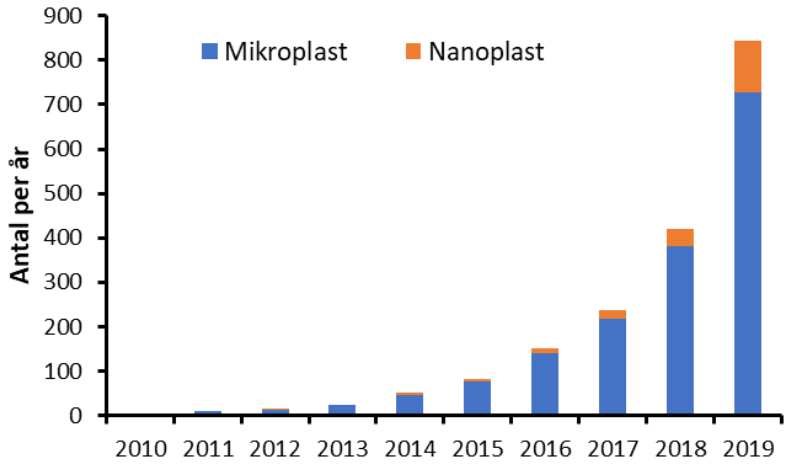


Fig. 1. Antal artikler per år i PubMed databasen, hvor ordet ”microplastic” eller ”nanoplastic” har været anvendt.

starten af dette årtusinde, hvor specielt en artikel i tidsskriftet *Science* har været tone-angivende (11). Fokus på nanoplastik er kommet noget senere med rapporter om nano-plastik i den nordlige del af Atlanterhavet (12). Figur 1 viser, at antallet af videnskabelige artikler, der anvender ordet ”microplastic”, har været stødt stigende siden 2010. Det fremgår ligeledes af figuren, at artikler med ordet ”nanoplastic” er begyndt at blive anvendt i den videnskabelige litteratur.

Type af plast

Der findes et frivilligt mærkningssystem for plastik med et piktogram (trekant af tre pile), samt nummer og/eller forkortelse for plast-typen (se tabel 2). De seks første typer er alle termoplast, hvilket betyder, at de ved opvarm-ning bliver bløde. Den anden overordnede gruppe er hærdeplast, hvis konsistens ikke er temperaturafhængig.

Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har beskrevet, at polyethylenterephtalate og polypropylen er de mest almindelige plast polymerer i drikkevand (13). Den Europæiske Fødevaresikkerhedsautoritet (EFSA) angiver, at polyethylen, polypropylen og polystyren er almindelige plastikpolymerer i fødevarer (14). Overordnet set må det forventes, at alle typer af plastikpolymerer i tabel 2 findes som forure-ningskomponenter i kost og drikkevand.

Ingen klar definition af mikroplast eller nanoplast

Der er ingen konsensus om partikelstørrelsen af mikroplast eller nanoplast, hvorimod der synes at være noget mere samstemmende inddeling af større stykker af plastik. Tabel 3 viser den gængse inddeling af plastik i forhold til deres størrelse som affald i naturen.

Miljøstyrelsen definerer mikroplast som plast-stykker, der er mindre end 5 mm i diameter (information fra webside, november 2019). Hvad navnet *mikroplast* angår, skriver Miljøstyrelsen, at de fleste partikler er mindre end 1000 µm. Eftersom disse typisk måles i enheden *mikrometer* er plastikstykkerne defi-neret som mikroplast. Denne definition er i overensstemmelse med definitionen på mikro-plast, der er anvendt i internationale rapporter om plastikforurening i det marine miljø (15). Andre definerer mikroplast som plastik, der er over 1000 nm (eller 1 µm), hvilket typisk gøres for at skelne disse store plastikstykker fra nanoplast, som således er defineret som plastik, der er mindre end 1000 nm (16). Denne inddeling blev anvendt i en banebrydende videnskabelig artikel, der viste, at nanoplast (dvs.. partikler op til 1000 nm) findes i den nordlige del af Atlanterhavet (12).

Tabel 2. Typer og mærkning af plastprodukter[a]

Type	Forkortelse	Nummer	Anvendelse (eksempler)
Polyethylen terephtalate	PET	1	Flasker til drikkevarer
High density polyethylene	HDPE	2	Dunke, kasser, spande
Polyvinyl chlorid	PVC	3	Vinduesrammer, rør, gulv, tapet, flasker, kabelisolering, legetøj, kreditkort, medicinske produkter
Low density polyethylene	LDPE	4	Folier (fx boblefilm)
Polypropylen	PP	5	Rør, låg, flasker, kapsler, æsker
Polystyren	PS	6	Opskummet plast (fx flamingo)

[a] Plasttyper udenfor de seks første grupper kan mærkes som klasse 7 og være andre typer af termoplast (fx polyamid, polymethylmethacrylate og styren copolymerer) eller hærdeplast (polyurethan, epoxy resiner og phenoler).

Tabel 3. Størrelsesinddeling af plastik[a]

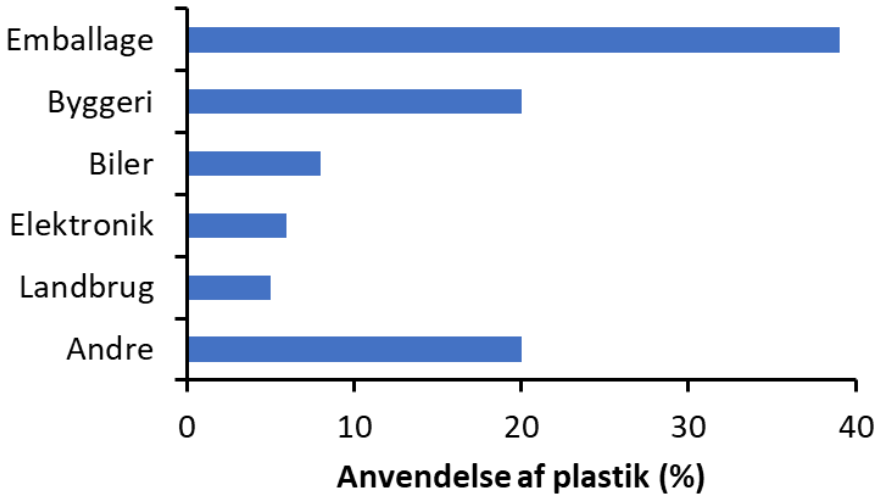
Type	**Størrelse**	**Eksempler**
Mega	>1 m	Fiskenet, reb, plastikfilm
Makro	<1 m	Plastikposer, emballage
Meso	<2.5 cm	Kapsler, fragmenter af mega- og makroplast
Mikro	<5 mm	Hygiejneprodukter (kosmetik)[b], tekstilfibre, bildæk
Nano	<1000 nm[c]	Ukendt (sekundære partikler fra større plastik partikler)

[a] Tabellen viser inddelingen, som er anvendt af GENSAMP (15). [b] Anvendelsen af mikroplast i produkter til personlig pleje (fx skrubbecreme) er formodentlig for nedadgående, fordi de bliver substitueret med andre ingredienser. [c] Den gængse definition af "nano" er partikler med en diameter mindre end 100 nm.

Definition af nanoplast som partikler under 1000 nm er i modstrid med den efterhånden velaccepterede definition af nanomaterialer som partikler, der er mindre end 100 nm i diameter. Terminologien mikroplast og nanoplast kan derfor ikke anvendes generisk. Overskrifter på artikler, hvor der fx står, at nanoplast er fundet i verdenshavene, drikkevand eller fødevarer er upræcise med mindre partikelstørrelsen er angivet.

Kilder til primær og sekundær plastik i miljøet

Figur 2 viser de vigtigste brancher, som anvender plastik i Europa. Anvendelsen af plastik sker specielt indenfor emballage, byggeri, bilproduktion, elektronik (elektriske artikler) og landbrug. Nogle plastikartikler har høj genanvendelse (fx plastflasker til drikkevarer), mens andre bliver produceret med henblik på anvendelse en enkelt gang (fx engangsbestik). Primær mikroplast stammer fra tilsigtet anvendelse af plastikpartikler, mens sekundær mikroplastik dannes fra større plaststykker i miljøet. Det kan antages, at mikroplast er *en route* til at blive nanoplast, men om nogle plasttyper lettere eller hurtigere når mikro- og nanostørrelse vides ikke. Det er endnu uafklaret, hvilke typer af primær plastik som bidrager mest til sekundære plastpartikler i miljøet, men anvendelserne og mængden af de forskellige typer af plastik er kendt.



Figur 2. Brancher, hvor plastik anvendes til produktion. Oplysninger er baseret på en opgørelse af plastikforbruget i 2013 (15).

Mikroplast og nanoplast eksponering i Danmark

Der er kun lidt viden om danskernes eksponering for mikro- og nanoplast. Anvendelsen af den nuværende viden er begrænset, fordi der ikke er nogen standardisering af størrelsesintervaller på plastikpartikler. Antallet af plastpartikler er afhængig af målemetodens nedre grænse for partikelstørrelsen. Nogle målemetoder er baseret på visuel genkendelse af plastik ved mikroskopi, mens andre er baseret på fysiske egenskaber ved meget små partikler. Det er velkendt, at partikelantallet stiger drastisk, når man inkludere partikler i nanostørrelse.

Miljøstyrelsen vurderede i 2015, at det samlede udslip af mikroplast (dvs 1-5000 µm plaststykker) til miljøet var 5.500 til 13.900 tons per år, og størstedelen af denne miljøbelastning stammer fra nedbrydning af plastikprodukter (17), fordelt på henholdsvis 460-1670 primær mikroplast og 5.000-12.200 sekundær mikroplast. Samme rapport har dog intet estimat på mængden af plastikpartikler, der er under 1000 nm. Miljøstyrelsen har også udgivet en rapport om mikroplast i spildevand, der omhandlede partikler over 20 µm, og som ikke forholder sig til mængden af mindre plastikpartikler (18). En undersøgelse af sedimentprøver fra 12 steder i de indre danske farvande har vist forekomst af mikroplastlignende partikler i størrelsesintervallet 20-5000 µm (19). Uden i øvrigt at forklejne undersøgelsen er identifikationen udelukkende udført ved mikroskopi, om end prøverne er opbevaret så visuelt identificerede partikler senere kan analyseres ved kemisk analyse. De præliminære undersøgelser viste, at fibre var den dominerende type af mikroplast (71-100 % af mikroplastlignende partikler), efterfulgt af plastfragmenter og flager (0-29 %). Undersøgelsen viste desuden, at blå partikler udgjorde den største andel (53 %), efterfulgt af transparente (22 %), sorte (18 %) og andre partikler med hvid, rød, grå, brun, grøn og violet farve (19).

EFSA har vurderet tilstedeværelsen af mikro- og nanoplast i specielt fisk og skaldyr, men er dog ikke kommet frem til et entydigt svar på eksponeringens størrelse (14). Den videnskabelige litteratur beskriver tilstedeværelsen af mikroplast i forskellige forbrugerprodukter som honning, sukker, salt, øl og drikkevand, men flere af disse undersøgelser har måske fejlagtigt høje plastniveauer pga. kontamine-

ring af prøverne i laboratoriet og upålidelige målemetoder (20, 21). Det er dog på basis af den foreliggende litteratur blevet beregnet, at mennesker per år indtager 39.000-52.000 mikropartikler, mens inhalation udgør 35.000-69.000 partikler (22). Partikelstørrelsen er ikke angivet, men den er sikkert over 1000 nm, eftersom det er den gængse definition af mikroplastik. Det kan synes som meget at indtage så mange partikler, men det er dog intet i forhold til menneskers indtagelse af andre typer af partikler. Til sammenligning indtager voksne mennesker dagligt 0,4-4,5 mg hvidt farvestof (E171) per kilogram kropsvægt (23, 24), hvilket bliver til 10-100 g per år. Under antagelse af at E171 består af kugle-runde titaniumdioxid partikler med en størrelse på 1000 nm og en densitet på 4 g/cm^3 (hver TiO_2 partikel vejer således 2 picogram ved anvendelse af $V = 4/3*\pi*r^3$), fås en indtagelse på 2 x 10^{16} partikler per år.

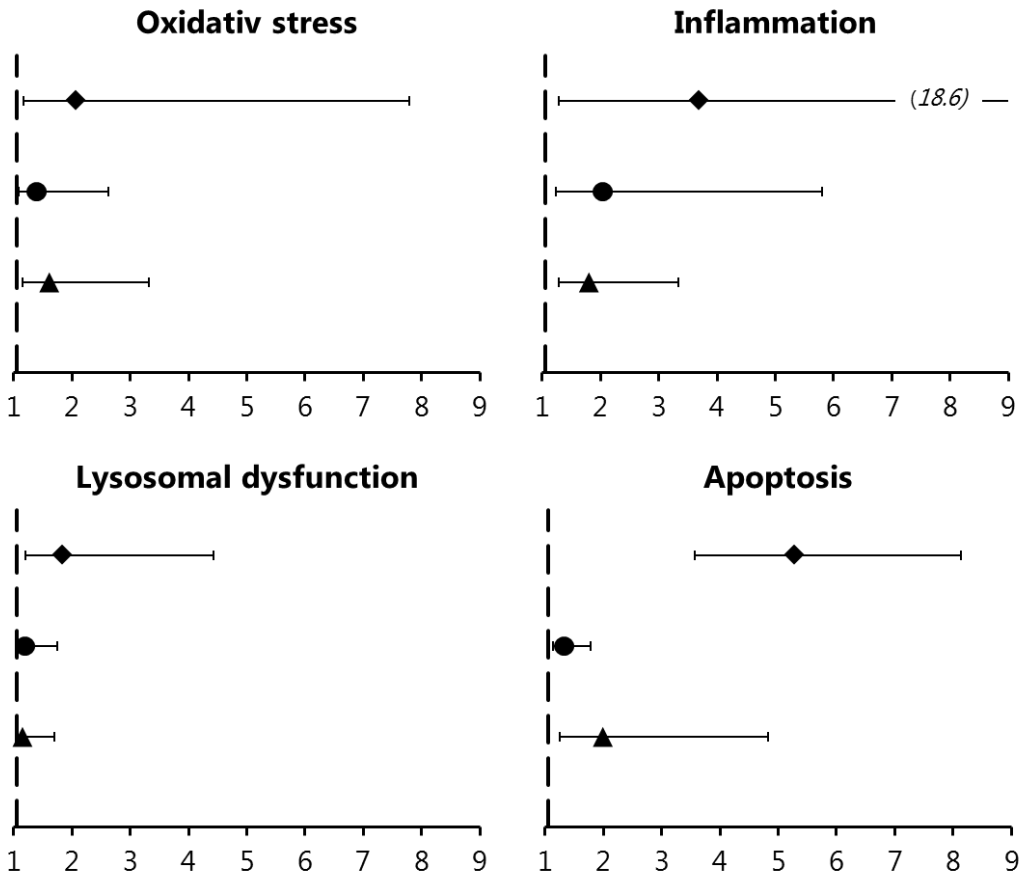
Helbredseffekter af mikro- og nanoplast partikler

Der er endnu ikke undersøgelser, der beskriver humane helbredseffekter af sekundære mikro- eller nanoplast fra naturen. Et enkelt dyre-eksperimentelt studium har ikke vist helbreds-effekter hos rotter ved indtagelse af et fiber-materiale bestående af polyethylen og poly-ethylenterephtalate, som var mekanisk ned-brudt til mindre partikler (25). Partikel-størrelsen blev ikke undersøgt, men antages at være indenfor mikroplaststørrelse (26).

Der findes mange studier på cellekulturer og dyreforsøg, hvor forskellige toksiske effekter af polystyrenpartikler har været undersøgt (30 artikler). DNA beskadigelse er kun undersøgt i få cellekulturstudier, og der kan ikke drages en konklusion om en eventuel genotoksisk effekt af polystyrenpartikler. Vores litteraturstudium viser, at polystyrenpartikler forårsager toksiske reaktioner på celler (6). Undersøgelserne viser, at polystyrenpartikler kan optages i celler og følge en vej, hvor de skal nedbrydes ligesom andre ekstracellulære materialer (fx bakterier) eller udslidte cellulære komponenter (fx pro-teiner). Dette gøres ved at materialer optages som membranomkranset vesikler, som efter-følgende fusionerer med lysosomer. Lysoso-merne er cellulære organeller, som indeholder fordøjelsesenzymer. Celler, som udsættes for polystyrenpartikler, kan udvikle lysosomal dysfunktion, som måles ved et øget indhold af lysosomale enzymer i cytoplasmaet. Side-løbende ses udvikling af oxidativt stress, hvor dannelsen af reaktive iltforbindelser overstiger kapaciteten i cellens antioksidative forsvars-system. Nogle celler udviser også inflamma-torisk respons med øget produktion af cyto-kiner og dysfunktion af mitokondrierne. Ved tilstrækkelig høj og langvarig eksponering for polystyrenpartikler ses kontrolleret celledød (apoptose) i cellekulturer.

Cellekulturstudierne har anvendt polystyren-partikler med forskellig størrelse og overflade-ladning. Figur 3 viser en kvantitativ analyse af fold-forskellen i cellekulturstudier, opdelt i forhold til overfladeladningen på polystyren-partiklerne. Overordnet set er der en tendens til at positivt ladede polystyrenpartikler har større toksisk effekt på celler end negativt ladede og neutrale polystyrenpartikler.

Det er ikke muligt at opdele undersøgelserne af polystyrenpartikler i forhold til både størrelse og ladning, fordi der er for få studier indenfor hver kategori. I en analyse med henblik på at vurdere toksikologiske forskelle i forhold til partikelstørrelse har vi samlet testresultater på oksidativt stress, inflammation, lysosom dys-funktion, autofagi (dvs processen, hvormed cellen nedbryder udslidte cellulære molekyler eller internaliseret partikulært materiale eller bakterier), mitokondriel dysfunktion og apoptosis, idet disse menes at være trin i den samme årsagskæde. Tabel 4 viser en opdeling af testresultaterne i partikelstørrelser, der er mindre eller større end 100 nm. Der er tendens til, at positivt ladede polystyrennanopartikler er mest potente. Derudover er der også flere positive testresultater fra forsøg med små partikler (63 positive resultater ud af 97 forsøg) sammenlignet med partikler, der er større end 100 nm (34 positive test resultater ud af 70 forsøg; χ^2-værdi = 4.5, $P<0,05$). Samlet set indikerer figur 3 og tabel 4, at det



Figur 3. Toksikologisk respons af polystyrenpartikler med neutral (trekant), negativ (cirkel) eller positiv (diamant) ladning på overfladen. Resultaterne er fold-forskel (og 95 % konfidensinterval) i forhold til ikke-eksponerede celler.

Tabel 4. Kvalitativ analyse af test resultater for polystyrenpartikler i cellekultur studier.

Type (ladning)	**Alle**	**<100 nm**	**>100 nm**
Ingen ladning	57 % (32/24)	54 % (15/13)	61 % (17/11)
Negativ	36 % (22/39)	4 % (15/19)	26 % (7/20)
Positiv	86 % (43/7)	94 % (33/2)	67 % (10/5)
Statistik (χ^2-værdi)	28,2***	21,3***	9,2*

***P<0,001, *P<0,05.

specielt er positivt ladede polystyrennanopartikler, der er toksiske i celler. Polyethylenpartiklers farlighed er undersøgt i cellekulturer, hvor inflammation har været det primære toksiske endepunkt. Generelt er der tendens til at studierne har vist et øget inflammatorisk respons i makrofager (9 positive test resultater ud af 13 forsøg i 8 forskellige artikler). Toksiske effekter i form af genotoksicitet og apoptosis har været undersøgt i enkelte studier, men det er endnu ikke muligt at konkludere noget om polyethylens genotoksiske effekter på baggrund af de foreliggende undersøgelser.

Udover de "rene" partikler af polymerer indeholder plastik også kemiske stoffer fra polymeriseringsprocessen, ikke-reagerede monomere og tilsætningsstoffer. Der anvendes cirka 7.000 forskellige additiver i produktionen af plastik, om end der er meget stor variation i indholdet af kemiske stoffer i de enkelte plastikprodukter. Ligeledes bliver polymermaterialet ofte omtalt som en vektor for andre miljøfarlige stoffer. Vi har i nærværende oversigtsartikel betragtet disse indholdsstoffer som en del af mikro- og nanoplastpartiklerne, og toksiciteten afhænger således af partiklernes fysiske og kemiske egenskaber.

Forskningen i hvidt farvestof (E171) som pejlemærke for fremtidige undersøgelser på mikro- og nanoplast

Det er tilladt at tilsætte hvidt farvestof i form af titaniumdioxid til fødevarer. Litteraturen om toksiske egenskaber af E171 har nogle aspekter, som ligner dem, der måske kan vise sig i undersøgelser af sekundære mikro- og nanoplastpartikler. Langt størstedelen af studierne på den kemiske forbindelse titaniumdioxid i fødevarer er reelt baseret på farvestoffer, som anvendes i fx maling og tryksager. Disse produceres i forskellige størrelser ud fra mineralet titandioxid. Det er dog specielt materiale i nanostørrelse, som har været undersøgt i nyere tid. E171 er derimod en blanding af partikler med forskellig størrelse, og det er ikke betragtet som værende et nanomateriale.

Det internationale agentur for kræftforskning (IARC) under WHO klassificerede i 2006 titaniumdioxid som muligt kræftfremkaldende for mennesker ved inhalation (gruppe 2B), hvilket specielt var baseret på dyreeksperimentelle studier (27). Der er efterfølgende lavet adskillige undersøgelser på genotoksiske udfald. Det er i den sammenhæng interessant, at en nylig oversigtsartikel, der vurderede litteraturen ud fra et reguleringsmæssigt standpunkt, konkluderede, at 60 % af studierne på cellekulturer havde fundet øget niveau af DNA skade efter eksponering med nanomateriale af titaniumdioxid, men dette var ikke tilstrækkelig evidens til at konkludere, at titaniumdioxid har genotoksiske egenskaber (28). EFSA har i samme periode konkluderet, at der ikke er nogen grund til bekymring i forhold til at anvende E171 som tilsætningsstof til fødevarer (23, 24). Nye studier har ellers beskrevet mekanismer for tumorvækst hos mus ved oral eksponering for E171 (29, 30), men EFSA tillægger ikke disse studier stor betydning, fordi de bl.a. ikke er baseret på OECD guideline tests. Derimod tillægges en undersøgelse fra 1970'erne på cancerudfald hos mus og rotter efter oral eksponering stor betydning, selvom det undersøgte materiale ikke lever op til de standarder for partikelkarakterisering, som er gængse for studier i dag (fx mangler der information om partikelstørrelsen) (31). EFSA synes at tillægge metoder med OECD guidelines større vægt end såkaldte "ikke-standardiserede metoder". Dette kan afstedkomme, at visse mekanistiske studier på fx oksidativt stress og inflammation ikke får betydning i den samlede vurdering. Til sammenligning anser IARC oksidativt stress og inflammation for at være vigtige mekanismer for udviklingen af cancer (32).

Ovennævnte beskrivelse af forskningen i E171 rejser et generelt spørgsmål om hensigten med studierne på mikro- og nanoplastpartikler. Undersøgelser, som sigter mod reguleringsmæssige tiltag bør tilstræbe at anvende OECD eller anden type af tests, hvor der er officielle guidelines for at opnå mest mulig gennemslagskraft. Formålet med OECD guideline tests

er at opnå ensartethed i undersøgelserne. Forskningen i miljø og sundhed er mere indstillet på at "tænke ud af boksen", hvilket kan være gavnligt, hvis formålet er undersøgelse af toksikologiske virkningsmekanismer for helbredsskader, der opstår ved eksponering fo nanoplastpartikler. Dette vil sandsynligvis involvere metoder, som ikke er standardiseret i OECD-regi og måske aldrig bliver det.

Risikoopfattelse, risikokommunikation og forebyggelse

Oplevelsen af risiko ved en given eksponering afhænger af forudgående viden om farligheden, om man kan mærke eksponeringen, om man frivilligt udsætter sig for fare og om eksponeringen rammer ens nærmeste eller en selv. Et klassisk eksempel på forskelle i risikoopfattelse er unge mænd med egen bil. De fleste voksne mennesker (og forsikringsselskaber) opfatter kombinationen farefyldt i forhold til trafiksikkerhed, mens de unge mænd synes, at de har styr på situationen ved selv høj kørselshastighed. For mikroplast kan man forestille sig, at der i hvert fald er to grupper i befolkningen, som vil have forskellig risikoopfattelse: 1) folk, som har levet med indtagelse af mikroplast i mange år og ikke synes, at det er nødvendigt at pålægge dem yderligere plastikafgifter eller forbyde specifikke plastikprodukter, og 2) dem, som har arvet forureningen og ikke ønsker, at den skal blive værre.

Den klassiske procedure i risikovurdering er at identificere problemet (her om partikler fra plastik har egenskaber, der gør dem farlige), analysere om eksponeringen overstiger den dosis, som forårsager helbredseffekt og håndtering i form af risikokommunikation og eventuelt regulering. Der synes at være en forudfattet mening om, at mikroplastik nok ikke er så farlig, hvorimod der er vilje til at gøre noget ved problemet (dvs. risikohåndtering). Et eksempel er medieomtalen i forbindelse med udgivelsen af WHO's rapport om mikroplastik i drikkevand, hvor det konkluderes, at der ikke er risiko for helbredseffekter ved de nuværende eksponeringsniveauer (13). Dette var også hovedbudskabet for Danmarks Radios historie, som blev fint opsummeret i overskriften på artiklen "*FN-organ nedtoner sundhedsfaren ved indtagelse af mikroplast*" (33). Pudsigt nok fremhæver WHO's egen pressemeddelelse den manglende viden på området (overskrift: "*WHO calls for more research into microplastics and a crackdown on plastic pollution*") (34). En anden historie kunne derfor have været, at man bliver eksponeret for potentielt farlige mikroplastpartikler. Generelt synes der er at være tendens til at fokusere på risikohåndtering i nyhedsmedierne, herunder tiltag for at nedbringe forbruget af specifikke produkter af plastik. Forebyggelse handler dog meget om den rette risikokommunikation. Det er ikke gavnligt, når fx politikere henviser til øer af plastik i verdenshavene, når de ikke eksisterer i ordets gængse betydning (35). Der må være troværdighed i informationen om plastikaffald i miljøet og de afledte helbredsrisici for mennesker. På det individuelle plan kan man sigte mod at anvende mindre plast. Man skal dog ikke ledes til at tro, at anden emballage er mindre miljøbelastende.

Den umiddelbare forebyggelse kan sigte på at nedbringe udledningen af plastik til miljøet. Dette er sådan set allerede implementeret ved lovgivning i form af emballageafgifter på visse plastikprodukter (36). Regeringen fremsatte i august 2019 et forslag om at øge afgiften på plastikposer og forbud mod udlevering af gratis poser, hvilket kan understøtte "den grønne omstilling" og giver en indtægt på 200 millioner kroner til statskassen i 2020 (37). Den nye finanslov for 2020 har effektueret emballageafgiften på plastikposer og engangsservice, som kommer til at stige til det tredobbelte (38). Faren ved disse tiltag er, at forbrugerne vænner sig til den ekstra udgift og tiltaget bare bliver en indtægt for staten.

En anden type risikohåndtering er at nedbringe udledningen af plastikaffald ved forbud. Der er plastikprodukter som engangsbestik, som bliver forbudt i Europa (39). Dette tiltag er dog møntet på at fjerne synlige forbrugerprodukter fra europæiske strande og farvande. Andre

initiativer, som har fået medieopmærksomhed, er forbud mod salg af engangsplastikflasker i San Francisco International Airport (40) og afskaffelse af plastikposer i Tyskland (41). Initiativerne kan i nogen grad ses som symbolske handlinger, og afsmitningen på anvendelsen af andre plastmaterialer er måske meget lille. Det omfatter måske kun er en lille del af plastikken i naturen og kun den, som rent faktisk kan ses.

Dansk forskning om farligheden af mikro- og nanoplastpartikler for mennesker

På nuværende tidspunkt er det ikke muligt at foretage evidensbaseret forebyggelse af helbredseffekter ved eksponering for mikro- eller nanoplastpartikler, fordi der ikke findes tilstrækkelig forskning på området. Den eneste større indsats i Danmark synes at være et nyt forskningscenter for marin plastikforurening, som er støttet af Velux Fonden med en bevilling på 20 millioner kroner (42). En af de spændende udfordringer er, om man kan udvikle metoder til at finde nanoplast "fingeraftryk" i danske farvande og terrestrisk miljø for på den måde at foretage sporing af lokale og globale kilder. Det vil have betydning for forebyggelsen, hvis kilderne til mikro- og nanoplast findes i lokalmiljøet og derved tæt på borgerne. Initiativer til vurdering af helbredseffekter ved eksponering for mikroplast og nanoplast er indenfor anbefalingerne fra WHO (13) og EFSA (14). Partikeltoksikologien har været tæt knyttet til inhalation af partikler, mens oral eksponering for nanopartikler nærmest har været betragtet som en mindre væsentlig eksponeringsvej. I Danmark har den store fremdrift indenfor partikeltoksikologien i perioden 2012-2018 været forskningsaktiviteterne i Dansk Center for Nanosikkerhed (http://nanosikkerhed.nu/). Centeret var dog rettet mod arbejdsmiljøeksponering og omfattede ikke indtagelse af nanopartikler, som ikke anses for at være en relevant eksponeringsvej i arbejdsmiljøet. Det er dog et glimrende eksempel på et tværinstitutionelt og tværfagligt center, som har formået at koble eksponeringer (på rigtige arbejdspladser) med toksikologiske undersøgelser på dyr og humane eksponeringsstudier. Kompleksiteten taget i betragtning bør et forskningsinitiativ være tværfagligt med eksperter indenfor eksponering, materialeforskning, partikeltoksikologi og risikovurdering.

Yderligere oplysninger:
Peter Møller (pemo@sund.ku.dk)
Frederikke Emilie Heddagaard
(frederikkeheddagaard@gmail.com).

Referencer

1. Bouwmeester H, Hollman PC, Peters J. *Potential health impact of environmentally released micro- and nanoplastics in the human food production chain: experiences from nanotoxicology.* Environ Sci Technol 2015;49: 8932-47.

2. Wright SL, Kelly FJ. *Plastic and Human Health: A Micro Issue?* Environ Sci Technol 2017;51:6634-47.

3. Smith M, Love DC, Rochman CM, Neff RA. *Microplastics in seafood and the implications for human health.* Curr Environ Health Rep 2018;5:375-386.

4. Lehner R, Weder C, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. *Emergence of nanoplastic in the environment and possible impact on human health.* Environ Sci Technol 2019;53:1748-1765.

5. Fauser P, Bach L, Daugaard AE, Vollertsen J, Murphy F, Koski M, Christensen A, Andersen TJ, Scott-Fordsmand J, Strand J. *Risk assessment of harmful types of plastics in the marine environment.* Aarhus University, DCE – Danish Centre for Environment and Energy, 2019, 74 pp. Scientific Report No. 329 (http://dce2.au.dk/pub/SR329.pdf).

6. Heddagaard F, Møller P. *Hazard assessment of small-size plastic particles: is the conceptual framework of particle toxicology useful.* Food Chem Toxicol 2020;136:111106

7. Ryan PG. *A Brief History of Marine Litter Research.* In: Bergmann M, Gutow L, Klages M. (eds) Marine Anthropogenic Litter, Springer, Cham, 2015. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16510-3_1

8. Carpenter EJ, Smith KL Jr. *Plastics on the Sargasso sea surface.* Science 1972;175: 1240-1241.

9. Carpenter EJ, Anderson SJ, Harvey GR, Miklas HP, Peck BB. *Polystyrene spherules in coastal waters.* Science 1972;178:749-750.

10. Moore CJ1, Moore SL, Leecaster MK, Weisberg SB. *A comparison of plastic and plankton in the north Pacific central gyre.* Mar Pollut Bull 2001;42:1297-300.

11. Thompson RC1, Olsen Y, Mitchell RP, Davis A, Rowland SJ, John AW, McGonigle D, Russell AE. *Lost at sea: where is all the plastic?* Science 2004;304:838.

12. Ter Halle A, Jeanneau L, Martignac M, Jarde E, Pedrono B, Brach L, Gigault J. *Nanoplastic in the North Atlantic Subtropical Gyre.* Environ Sci Technol 2017;51:13689-97.

13. *Microplastics in drinking-water.* Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

14. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *Presence of microplastics and nanoplastics in food, with particular focus on seafood.* EFSA Journal 2016;14:4501.

15. GESAMP. *Sources, fate and effects of micro-plastics in the marine environment: part two of a global assessment.* IOM/FAO/UNESCO-IOC/UNIDO/WMO/IAEA/UN/UNEP/UNDP Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Environmental Protection, 2016.

16. Gigault J, Halle AT, Baudrimont M, Pascal PY, Gauffre F, Phi TL, El HH, Grassl B, Reynaud S. *Current opinion: What is a nanoplastic?* Environ Pollut 2018;235:1030-34.

17. Miljøprojekt 1793. *Microplastics - Occurrence, effects and sources of releases to the environment in Denmark.* Miljøstyrelsen, 2015. https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/10/978-87-93352-80-3.pdf

18. Løkkegaard H, Tordrup SW, Køcks M, Lassen C, Warming M. (2017). Partnerskab om mikroplast I spildevand. Miljøstyrelsen. https://mst.dk/media/143341/partnerskab-om-mikroplast-i-spildevand-2017.pdf

19. Strand J, Lundsteen S, Murphy F. *Microplastic-like particles in seabed sediments from inner Danish waters 2015.* Aarhus University, DCE – Danish Centre for Environment and Energy, 22 pp. Scientific Report No. 320, 2019. http://dce2.au.dk/pub/SR320.pdf

20. Toussaint B, Raffael B, Angers-Loustau A, Gilliland D, Kestens V, Petrillo M, Rio-Echevarria IM, Van den Eede G. *Review of micro- and nanoplastic contamination in the food chain.* Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 2019;36 639-73.

21. Koelmans AA, Mohamed Nor NH, Hermsen E, Kooi M, Mintenig SM, De FJ. *Microplastics in freshwaters and drinking water: Critical review and assessment of data quality.* Water Res 2019:155:410-22.

22. Cox KD, Covernton GA, Davies HL, Dower JF, Juanes F, Dudas SE. *Human Consumption of Microplastics.* Environ Sci Technol 2019; 53:7068-74.

23. EFSA Panel on food additives and nutrition sources added to food (ANS). *Re-evaluation of titanium dioxide (E171) as a food additive.* EFSA J 2016;14:1-83.

24. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). *Evaluation of four new studies on the potential toxicity of titanium dioxide used as a food additive (E171).* EFSA Journal 2018;16: 5366.

25. Merski JA, Johnson WD, Muzzio M, Lyang NL, Gaworski CL. *Oral toxicity and bacterial mutagenicity studies with a spunbond polyethylene and polyethylene terephthalate polymer fabric.* Int J Toxicol 2008;27:387-95.

26. Welle F, Franz R. *Microplastic in bottled natural mineral water - literature review and considerations on exposure and risk assess-ment.* Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 2018;35:2482-92.

27. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. *Carbon black, Titanium Dioxide, and Talc.* IARC, Lyon, France, 2010.

28. Charles S, Jomini S, Fessard V, Bigorgne-Vizade E, Rousselle C, Michel C. *Assessment of the in vitro genotoxicity of TiO2 nanoparticles in a regulatory context.* Nanotoxicology 2018;12:357-74.

29. Proquin H, Jetten MJ, Jonkhout MCM, Garduno-Balderas LG, Briede JJ, de Kok TM, Chirino YI, van LH. *Gene expression profiling in colon of mice exposed to food additive titanium dioxide (E171).* Food Chem Toxicol 2018;111:153-65.

30. Urrutia-Ortega IM, Garduno-Balderas LG, Delgado-Buenrostro NL, Freyre-Fonseca V, Flores-Flores JO, Gonzalez-Robles A, Pedraza-Chaverri J, Hernandez-Pando R, Rodriguez-Sosa M, Leon-Cabrera S, Terrazas LI, van LH, Chirino YI. *Food-grade titanium dioxide exposure exacerbates tumor formation in colitis associated cancer model.* Food Chem Toxicol 2016;93:20-31.

31. National Toxicology Program. *Bioassay of titanium dioxide for possible carcinogenicity.* Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser 1979;97:1-123.

32. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans.* Preamble. IARC, Lyon, France, 2019.

33. Oplysningerne er hentet fra artikel på WHO's hjemmeside. [1]

34. Oplysningerne er hentet fra artikel på DR's hjemmeside. [2]

35. Udsagnet er baseret på en analyse foretaget af DR programmet Detektor, som har fakta tjekket en statsministerkandidats udtalelse om der finder billeder af plastikøer i verdens-havene. [3]

36. Udsagnet er baseret på information fra Skatteministeriets hjemmeside (10. maj 2019) hvor afgiften for bæreposer og engangsservise er angivet. [4]

37. Oplysningerne er hentet fra DR's hjemmeside. [5]

38. Oplysningerne er hentet fra DR's hjemmeside. [6]

39. Udsagnet er baseret på information fra Nyheder fra Europa-Parlamentet. [7]

40. Oplysningerne er hentet fra artikel på DR's hjemmeside. [8]

41. Oplysningerne er hentet fra artikel på DR's hjemmeside. [9]

42. Oplysningerne er hentet fra Velux fondens hjemmeside. [10]

[1] https://www.who.int/news-room/detail/22-08-2019-who-calls-for-more-research-into-microplastics-and-a-crackdown-on-plastic-pollution

[2] https://www.dr.dk/nyheder/udland/fn-organ-nedtoner-sundhedsfaren-ved-indtagelse-af-mikroplast

[3] https://www.dr.dk/nyheder/detektor/detektor-nej-der-findes-stadig-ikke-plastikoeer-mette-frederiksen

[4] https://www.skm.dk/skattetal/satser/satser-og-beloebsgraenser/emballageafgiftsloven

[5] https://www.dr.dk/nyheder/indland/plastindustri-om-poseforbud-hvis-forbrugere-efterspoerger-bedre-plastikposer

[6] https://www.dr.dk/nyheder/politik/onlinecasinoer-plastikposer-og-leasede-firmabiler-skal-betale-regeringens-finanslov

[7] http://www.europarl.europa.eu/news/da/press-room/20190321IPR32111/europa-parlamentet-forbyder-engangsplast-i-2021

[8] https://www.dr.dk/nyheder/udland/lufthavn-i-usa-forbyder-salg-af-vand-i-engangsplastikflasker

[9] https://www.dr.dk/nyheder/udland/tyskland-vil-forbyde-plastikposer

[10] https://veluxfoundations.dk/da/content/nyt-dansk-forskningscenter-plastikforurening-i-havet

Udsættelse for perfluorerede stoffer som foster og forekomsten af astma hos 5-årige børn i Odense Børnekohorte

Af Iben Have Beck[a], Arne Høst[b], Tina Kold Jensen[a,b,c]

Baggrund

Astma er den hyppigste kroniske sygdom blandt børn (1). Prævalensen blandt 6-årige danske børn er estimeret til 6,2 % (2), dog er astmadiagnosen vanskelig at stille hos førskolebørn (3, 4). Astma er en inflammatorisk sygdom i luftvejene (5) karakteriseret ved reversibel luftvejsobstruktion og bronkial hyperreaktivitet overfor forskellige stimuli (6). Perfluorerede alkylerede stoffer (PFAS) er persistente kemikalier med lange halveringstider på 4 til 8 år (7). De har vand-, fedt- og smudsafvisende egenskaber (8, 9) og har derfor vundet udbredt anvendelse i mange forbrugerprodukter som f.eks. overfladebehandling af pizzabakker og microovn popcornposer og "non-stick" overflader på stegepander eller imprægnering af tøj og fodtøj, hvilket har medført en udbredt eksponering af hele befolkningen gennem indtag af kontaminerede fødevarer og drikkevand eller gennem inhalation af støvpartikler (10-12). Hos gravide kvinder kan PFAS passere placenta, og dermed udsættes fostre også for disse stoffer (13, 14). PFAS kan derfor måles i serum hos næsten alle mennesker (9, 15).

Perfluoroktansulfonsyre (PFOS) og perfluoroktansyre (PFOA) er de to ældste, mest udbredte og mest undersøgte PFAS (16). De er nu udfaset fra mange industrier, men kan fortsat, grundet deres lange nedbrydningstid, måles i høje koncentrationer. Samtidigt er anvendelsen af stoffer med lignende egenskaber, for eksempel perfluorhexansulfonsyre (PFHxS), perfluornonansyre (PFNA), og perfluordecansyre (PFDA), stigende (17).

PFAS er mistænkt for at kunne påvirke udviklingen af immunsystemet i fostertilværelsen og tidlig barndom og på den måde bidrage til astmas ætiologi (18). Endnu er der kun få epidemiologiske studier, som har undersøgt sammenhængen mellem fosterets udsættelse for PFAS og astma eller symptomer på astma i barndommen (19-23), og resultaterne er inkonsistente. Ingen undersøgelser har fundet sammenhæng mellem prænatal udsættelse for PFAS og lægediagnosticeret astma (19-23), mens enkelte har fundet sammenhæng mellem prænatal udsættelse for PFAS og hvæsende vejrtrækning (19, 20). Antallet af deltagere i tidligere gennemførte undersøgelser varierer fra 99 til 1.558, og børnenes alder er mellem 1 og 10 år ved undersøgelsen. Det er derfor vanskeligt ud fra disse studier at vurdere sammenhængen mellem udsættelse for PFAS som foster og senere forekomst af astma. Vi ønskede derfor at undersøge sammenhængen mellem prænatal udsættelse for PFAS og hvæsende vejrtrækning, selvrapporteret og lægediagnosticeret astma blandt 5-årige børn i Odense Børnekohorte.

Materiale og metode

Studiepopulation

Odense Børnekohorte (OBK) er et i gangværende forskningsprojekt. Alle gravide kvinder bosiddende i Odense Kommune fra 2010 til 2012 blev inviteret til at deltage (n=6.707). 43 % af de adspurgte deltog (n=2.874) (24). I graviditetsuge 10-16 blev kvinderne bedt om at donere en blodprøve og besvare et omfattende spørgeskema om deres

---

[a] Miljømedicinsk Afdeling
Det Sundhedsvidensbelige Fakultet.
Sydddansk Unversitet (SDU).
[b] Hans Christian Andersen Børne og Ungehospital.
Odense Universitetshospital (OUH).
[c] Odense Patient Data Explorative Network (OPEN)

generelle helbred, livsstil og sociale faktorer, hvorfra information om uddannelse, rygning under graviditeten og Body Mass Index kg/m^2 (BMI) inden graviditeten blev indhentet. Mødrenes uddannelsesniveau blev opdelt i 3 kategorier; kortere (grundskole og/eller ungdomsuddannelse, studentereksamen, højere handelseksamen eller lign.), videregående (ungdomsuddannelse + 1-4 års videregående uddannelse) og lang videregående (ungdomsuddannelse + >5 års videregående uddannelse). Alder, paritet (førstegangsfødende eller flergangsfødende), samt barnets køn, fødselsvægt og gestationsalder (GA) blev hentet fra fødselsjournalen. Data om amning blev hentet fra spørgeskemaer udfyldt ved 3- og 18-månedersalderen. Frafaldet har været minimalt i studieperioden (4 %), og der er 2.549 registrerede mor-barn-par i kohorten (marts 2018).

PFAS analyser

Serum blev opbevaret ved -80°C, og PFAS blev målt i serum fra GA-uge 10-16. Først blev 638 prøver fra mødre til enkeltfødte analyseret (25), senere (i 2019) blev yderligere 979 prøver analyseret, således at der i alt er 1.617 PFAS-målinger. PFAS-analyserne blev udført på Miljømedicinsk Afdeling, Syddansk Universitet ved hjælp af on-line solid phase extraction efterfulgt af liquid chromatography and triple quadrupole mass spectrometry (LC-MS/MS). Analyserne er tidligere beskrevet af Jensen et al. (26). Analyserne omfattede bestemmelse af 5 forskellige PFAS-koncentrationer, henholdsvis PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA og PFDA. Kvantificeringsgrænse (limit of quantification, LOQ) var 0.03 ng/ml på alle 5 PFAS.

Vurdering af astma

Ved 5-års alderen besvarede i alt 1.618 forældre et spørgeskema med bl.a. en række spørgsmål fra et internationalt valideret spørgeskema udarbejdet af "the International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC) (27, 28). Til dette studie udvalgte vi tre udfald relateret til astma; hvæsende eller pibende vejrtrækning (hvæsen), selvrapporteret og lægediagnosticeret astma. Hvæsen blev vurderet ud fra spørgsmålet: "Har barnet på noget tidspunkt siden 3-års alderen haft hvæsende eller pibende (astmatisk) vejrtrækning?" Hvis forældrene svarede ja, blev de spurgt "Hvor mange perioder (mindst 1-2 dage) med hvæsende eller pibende vejrtrækning har barnet haft inden for de seneste 12 måneder?" (1-2 perioder; 3-12 perioder; >12 perioder) Selvrapporteret astma blev defineret som 3 eller flere perioder. Lægediagnosticeret astma blev vurderet ud fra et positivt svar til spørgsmålet: "Har barnet fået diagnosen astma af en læge?" Forældrene blev ligeledes spurgt, om de selv havde astma, om der var rygning eller husdyr i husstanden og om barnet havde eksem eller høfeber (28).

Statistiske analyser

PFAS-koncentrationer under LOQ (0,03 ng/ml) blev erstattet med LOQ/2 i 5 prøver (0,5 % af PFHxS). PFAS-koncentrationer blandt deltagere og ikke-deltagere og blandt deltagere med og uden astma eller hvæsen blev sammenlignet med karakteristika hos mor og barn og relevante opvækstforhold ved hjælp af Chi^2-test, Mann-Whitney eller Kruskal-Wallis tests.

Vi anvendte multiple logistiske regressionsmodeller til at analysere sammenhængen mellem udsættelse for PFAS som foster og astma. PFAS-koncentrationerne var ikke normalfordelte og blev transformerede med naturlig logaritme (ln). Estimater og 95 % konfidensintervaller (KI) blev efterfølgende tilbagetransformeret for at angive odds ratio (OR) for de tre respiratoriske parametre (hvæsen, selvrapporteret og lægediagnosticeret astma) ved en fordobling af PFAS-eksponeringen. Følgende potentielle konfoundere blev identificeret ved hjælp af directed acyclic graphs (DAG) (29); moderens paritet, uddannelse og BMI. Derudover viste familiær disposition for astma og barnets køn sig at være stærke prædiktorer for udvikling af astma, og vi inkluderede derfor disse for at reducere unøjagtighed. I den endelige model justerede vi således for paritet, uddannelse og BMI, barnets familiære disposition for astma og køn. Endvidere undersøgte vi, om associationerne i de logistiske

regressionsmodeller blev modificeret af børnenes køn ved at teste interaktionsleddet (PFAS*barnets køn). P-værdier <0,05 blev regnet som statistisk signifikante.

Resultater

Der er 2.448 aktive enkeltfødte mor-barn-par i Odense Børnekohorte. Dette studie bestod af 981 mor-barn-par, hvor både prænatale PFAS-koncentrationer (n=1.617) og spørgeskema-oplysninger om astma ved 5-års alderen (n=1.618) var tilgængelige. Der var ingen signifikante forskelle på astmaforekomst eller øvrige karakteristika mellem deltagere og ikke deltagere, fraset PFOS-koncentrationerne, som var højere hos de 981 gravide deltagende kvinder sammenlignet med de 636 ikke deltagende (median 7,73 ng/ml vs. 7,26 ng/ml). Gennemsnitsalderen blandt deltagende mødre var 30,9 år, de havde et gennemsnitligt BMI på 24,3 kg/m^2 og 57,6 % var førstegangsfødende. Fire procent røg under graviditeten, og 23,1 % havde gennemført en lang videregående uddannelse. Børnenes gennemsnitlige fødselsvægt var 3.533 gram, 3,8 % var født før tid (< 37 uger), 52,1 % var drenge. Den gennemsnitlige ammelængde var 32,5 uger. Ved 5-årsalderen havde 19,0 % af børnene haft >3 perioder med hvæsen (n=186), og 7,1 % rapporterede astma (n=69),. hvoraf 4,5 % var lægediagnosticeret (n=44) og 2,6 % var selvrapporteret astma (n=25). Børnene med hvæsen, selvrapporteret eller lægediagnosticeret astma havde ofte også børneeksem og høfeber samt familiær disposition for astma. Deres mødre var yngre, havde højere BMI og flere havde kortere uddannelser. Derudover var der blandt børnene med lægediagnosticeret astma flere mødre, der røg under graviditeten og et flertal af drenge; sidstnævnte var ligeledes gældende blandt børn med hvæsen. Børnene med selvrapporteret astma blev ammet i kortere tid, og deres mødre var oftere førstegangsfødende (tabel 1).

Yngre, førstegangsfødende kvinder, kvinder med kortere uddannelse og lavere BMI havde højere PFAS-koncentrationer. Der var ikke forskel på den prænatale PFAS-eksponering blandt børn med og uden astma. Dog havde børn med selvrapporteret astma højere PFNA-eksponering *in utero* (tabel 2).

En fordobling af den prænatale PFAS-eksponering var associeret med stigende odds for selvrapporteret astma (Tabel 3). Efter justering for paritet, uddannelse, BMI, barnets familiære disposition for astma og køn var der fortsat sammenhæng, dog kun statistisk signifikant for PFNA (OR = 1,84; 95 % KI 1,03-3,23). Vi fandt ingen sammenhæng mellem udsættelse for PFAS i fostertilværelsen og lægediagnosticeret astma eller hvæsen (tabel 3).

Endvidere blev der foretaget kønsstratificerede analyser for at afdække, om der var forskel på effekten blandt drenge og piger. Her fandt vi tendenser til stærkere sammenhænge mellem prænatal udsættelse for PFAS og lægediagnosticeret astma hos piger, statistisk signifikant for PFHxS (OR=2,96 (95 % KI 1,26-6,96) (tabel 3). Dog skal det understreges, at der kun var 6 piger i denne gruppe. Modsatte tendenser var gældende for børn med selvrapporteret astma, her fandt vi, at en fordobling af PFOS, PFOA og PFNA fordoblede risikoen for at have selvrapporteret astma hos drenge, statistisk signifikant for PFOA (OR = 2,17 (95 % KI 1,07-4,42). Sammenhængen mellem prænatal eksponering for PFAS og forekomsten af hvæsen forblev uændret og ikke signifikant efter kønsstratificering (tabel 3).

Diskussion

I dette prospektive kohortestudie blandt 981 mor-barn par var højere prænatal PFAS-eksponering sammenhængende med en øget forekomst af selvrapporteret astma blandt 5-årige børn, statistisk signifikant for PFNA. Sammenhængen var stærkere hos drenge end piger, hvorimod sammenhængen mellem prænatal PFAS-eksponering og lægediagnosticeret astma var mere udtalt blandt piger. Vi fandt ingen sammenhæng mellem prænatal PFAS-eksponering og hvæsen hos de 5-årige børn, hvilket kan hænge sammen med, at børn i denne alder kan have symptomer som hvæsen i orbindelse med forkølelse, bronkitis eller

Tabel 1. Fordeling (%) af hvæsen, selvrapporteret og lægediagnosticeret astma hos 5-årige børn (n=981) i forhold til karakteristika hos mor, barn og gennem opvækst i Odense Børnekohorte.

			Hvæsen		Selvreporteret astma		Lægediagnosticeret astma	
			Ja	Nej	Ja	Nej	Ja	Nej
			19,0	81,0	2,6	97,4	4,5	95,5
	n	%	(n=186)	(n=795)	(n=25)	(n=956)	(n=44)	(n=937)
Mor								
Alder (år)								
<28	250	25,5	31,2	24,1	36,0	25,2	34,1	25,1
28-34	492	50,2	46,2	51,1	52,0	50,1	47,7	50,3
>34	239	24,3	22,6	24,8	12,0	24,7	18,2	24,6
BMI (kg/m2)								
<20	109	11,1	11,3 *	11,1 *	8,0	11,2	11,4	11,1
20-25	543	55,4	46,2 *	57,5 *	52,0	55,4	45,5	55,8
>25	329	33,5	42,5 *	31,4 *	40,0	33,4	43,2	33,1
Paritet								
Førstegangsfødende	565	57,6	56,5	58,0	68,0	57,3	50,0	58,0
Flergangsfødende	416	42,4	43,5	42,0	32,0	42,7	50,0	42,0
Rygning								
Ja	39	4,0	5,4	3,7	4,0	4,0	11,4 *	3,6 *
Nej	942	96,0	94,6	96,3	96,0	96,0	88,6 *	96,4 *
Uddannelse[a]								
Kortere	244	25,2	33,7 *	23,2 *	32,0	25,0	32,6	24,8
Videregående	502	51,7	44,8 *	53,4 *	40,0	52,0	53,5	51,7
Lang videregående	224	23,1	21,5 *	23,4 *	28,0	23,0	13,9	23,5
Barn								
Køn								
Dreng	511	52,1	64,5 *	49,2 *	52,0	52,1	86,4 *	50,5 *
Pige	470	47,9	35,8 *	50,8 *	48,0	47,9	13,6 *	49,5 *
Fødselsvægt (gram)								
<2500	25	2,6	2,2	2,6	4,0	2,5	2,3	2,5
2500-4500	928	94,6	94,1	94,8	96,0	94,6	90,9	94,8
>4500	28	2,8	3,7	2,6	0,0	2,9	6,8	2,7
Præmatur (<37 uger)								
Ja	37	3,8	4,3	3,6	4,0	3,8	6,8	3,6
Nej	944	96,2	95,7	96,4	96,0	96,2	93,2	96,4
Opvækst								
Ammelængde[b]								
< 4 uger	87	10,8	12,1	10,5	30,0 *	10,3 *	8,6	10,9
4-19 uger	132	16,4	17,8	16,0	10,0 *	16,5 *	14,3	16,5
> 19 uger	587	72,8	70,1	73,5	60,0 *	73,2 *	77,1	72,6
Familiær astma								
Ja	156	15,9	25,3 *	13,7 *	36,0 *	15,4 *	36,4 *	14,9 *
Nej	825	84,1	74,7 *	86,3 *	64,0 *	84,6 *	63,6 *	85,1 *
Børneeksem								
Ja	60	6,1	10,2 *	5,2 *	20,0 *	5,8 *	11,4	5,9
Nej	921	93,9	89,8 *	94,8 *	80,0 *	94,2 *	88,6	94,1
Høfeber								
Ja	20	2,0	4,3 *	1,5 *	0,0	2,1	9,1 *	1,7 *
Nej	961	98,0	95,7 *	98,5 *	100,0	97,9	90,9 *	98,3 *
Rygning i husstanden								
Ja	141	14,4	17,2	13,7	12,0	14,4	18,2	14,2
Nej	840	85,6	82,8	86,3	88,0	85,6	81,8	85,8
Husdyr[c]								
Inde	327	35,5	41,6	33,9	40,0	35,3	47,7	34,8
Ude	50	5,4	4,3	5,7	4,0	5,5	2,3	5,6
Nej	545	59,1	54,1	60,4	56,0	59,2	50,0	59,6

* $p<0.05$ (Chi^2 test)

a) Mangler (n=11). b) Mangler (n=175). c) Mangler (n=59).

Tabel 2. Median serum-PFAS-koncentrationer (ng/ml) og (25–75 percentiler) i forhold til astmaudfald.

PFAS-koncentration ng/ml) median (25 -75 percentiler)		**Hvæsen**		**Selvrapporteret astma**		**Lægediagnosticeret astma**	
	Alle n=981	**Ja** n=182	**Nej** n=799	**Ja** n=25	**Nej** n=956	**Ja** n=44	**Nej** n=937
PFOS	7,73 (5,68-10,44)	7,69 (5,85-10,86)	7,73 (5,66-10,39)	8,09 (6,90-10,86)	7,72 (5,67-10,43)	7,32 (5,39-9,01)	7,73 (5,70-10,45)
PFOA	1,68 (1,13-2,35)	1,63 (1,17-2,30)	1,69 (1,11-2,36)	1,83 (1,37-2,59)	1,68 (1,12-2,34)	1,55 (1,09-1,97)	1,69 (1,13-2,37)
PFHxS	0,36 (0,24-0,50)	0,36 (0,25-0,50)	0,36 (0,24-0,50)	0,37 (0,30-0,48)	0,36 (0,24-0,50)	0,34 (0,25-0,51)	0,36 (0,24-0,50)
PFNA	0,65 (0,49-0,86)	0,66 (0,51-0,86)	0,65 (0,49-0,86)	0,75* (0,58-0,96)	0,64* (0,49-0,86)	0,61 (0,44-0,77)	0,65 (0,49-0,87)
PFDA	0,29 (0,22-0,40)	0,30 (0,22-0,43)	0,29 (0,22-0,40)	0,35 (0,19-0,46)	0,29 (0,22-0,40)	0,29 (0,22-0,39)	0,29 (0,22-0,40)

* p<0.05, efter Mann-Whitney test.

Tabel 3. Justeret odds ratio (OR) og 95% konfidensinterval (KI) i logistisk regression for respiratoriske udfald (hvæsen, selvrapporteret og lægediagnosticeret astma) hos 5-årige børn ved en fordobling af mors serum-PFAS-koncentration (ng/ml) blandt alle børn og blandt drenge og piger hver for sig.

		Hvæsen		**Selvrapporteret astma**		**Lægediagnosticeret astma**	
	n	n	OR (95% KI)	n	OR (95% KI)	n	OR (95% KI)
PFOS							
Ujusteret model	981	182	0,99 (0,78-1,26)	25	1,25 (0,68-2,32)	44	0,80 (0,53-1,23)
Justeret model[a]	970	177	1,01 (0,79-1,30)	25	1,22 (0,65-2,28)	43	0,83 (0,52-1,31)
Drenge[b]	507	117	1,02 (0,74-1,39)	13	2,39 (0,92-6,21)	37	0,74 (0,46-1,20)
Piger[b]	363	60	1,01 (0,67-1,52)	12	0,67 (0,29-1,53)	6	1,60 (0,46-5,59)
p[i]-værdi			0,383		0,055		0,055
PFOA							
Ujusteret model	981	182	1,01 (0,83-1,23)	25	1,61 (0,99-2,63)	44	0,84 (0,58-1,22)
Justeret model[a]	970	177	0,98 (0,78-1,23)	25	1,57 (0,93-2,68)	43	0,81 (0,53-1,22)
Drenge[b]	507	117	0,94 (0,71-1,23)	13	2,17*(1,07-4,42)	37	0,72 (0,46-1,12)
Piger[b]	363	60	1,08 (0,75-1,55)	12	1,06 (0,49-2,30)	6	1,70 (0,63-4,56)
p[i]-værdi			0,001*		0,282		0,000*
PFHxS							
Ujusteret model	981	182	1,04 (0,87-1,25)	25	1,16 (0,74-1,84)	44	1,02 (0,73-1,43)
Justeret model[a]	970	177	1,13 (0,93-1,38)	25	1,18 (0,73-1,90)	43	1,16 (0,78-1,71)
Drenge[b]	507	117	1,03 (0,80-1,34)	13	1,33 (0,66-2,71)	37	0,89 (0,59-1,34)
Piger[b]	363	60	1,29 (0,94-1,77)	12	1,04 (0,55-1,98)	6	2,96*(1,26-6,96)
p[i]- værdi			0,281		0,641		0,633
PFNA							
Ujusteret model	981	182	1,04 (0,81-1,34)	25	1,85*(1,06-3,23)	44	0,70 (0,43-1,13)
Justeret model[a]	970	177	1,03 (0,79-1,33)	25	1,84*(1,03-3,28)	43	0,68 (0,41-1,14)
Drenge[b]	507	117	0,93 (0,67-1,29)	13	2,11 (0,97-4,58)	37	0,58 (0,33-1,03)
Piger[b]	363	60	1,22 (0,79-1,87)	12	1,50 (0,64-3,49)	6	1,52 (0,47-4,97)
p[i]- værdi			0,017*		0,803		0,028*
PFDA							
Ujusteret model	981	182	1,16 (0,93-1,44)	25	1,37 (0,83-2,26)	44	0,93 (0,61-1,42)
Justeret model[a]	970	177	1,16 (0,93-1,46)	25	1,44 (0,87-2,41)	43	0,93 (0,60-1,44)
Drenge[b]	507	117	1,21 (0,92-1,60)	13	1,08 (0,51-2,29)	37	0,91 (0,57-1,45)
Piger[b]	363	60	1,08 (0,73-1,58)	12	1,88 (0,93-3,80)	6	1,11 (0,38-3,29)
p[i]- værdi			0,037*		0,355		0,180

a: justeret for mors paritet, uddannelse og BMI, barnets familiære astmadisposition og køn
b: justeret for mors paritet, uddannelse og BMI og barnets familiære astmadisposition
i: p-værdi for PFAS*barnets køn interaktion.
*: $p < 0.05$

andre luftvejsinfektioner (4, 30) og derfor rapporterede hvæsen, der ikke nødvendigvis var astmarelateret. Når astma diagnosticeres af en læge allerede i 5-års alderen, kan det også hænge sammen med en stærk arvelig komponent, hvor symptomerne, som oftest er fremkaldt af en allergisk reaktion, viser sig tidligt i livet (31); den potentielle immunmodulerende effekt af PFAS er måske af mindre betydning hos børn med arvelig disponering. Flere undersøgelser peger på, at hyppigheden af astma i barndommen er højere hos drenge (31, 32), men at de immunsupprimerende effekter af prænatal udsættelse for PFAS er mere udtalte blandt piger (33, 34). Dette stemmer overens med vores overordnede fund, hvor der oftere rapporteredes både hvæsen og lægediagnosticeret astma hos drenge, men sammenhængen mellem prænatal PFAS-eksponering og lægediagnosticeret astma var stærkere hos piger. Dog skal det igen understreges, at fundene her må tolkes med forsigtighed på grund af manglende styrke.

Et japansk kohortestudie blandt 1.558 morbarn par fandt en signifikant sammenhæng mellem prænatal udsættelse for PFHxS og forekomsten af hvæsen blandt 4-årige børn; dog var sammenhængen ikke længere signifikant efter justering for relevante konfoundere (19). En signifikant negativ sammenhæng blev påvist mellem prænatal udsættelse for PFOA og hvæsen blandt 5- til 9-årige ukrainske børn, men ikke blandt grønlandske børn i samme kohorte, på trods af at deres prænatale PFOA-eksponering var dobbelt så høj (20). Børnene i Odense Børnekohorte var generelt mindre eksponerede end i ovennævnte studier, hvilket ligeledes kan være medvirkende til, at vi havde svært ved at finde sammenhænge. Andre studier med PFAS eksponeringer som vores fandt heller ingen sammenhæng mellem prænatal udsættelse for PFAS og hvæsen (19, 22, 23). Fraværet af signifikant sammenhæng mellem prænatal udsættelse for PFAS og lægediagnosticeret astma er ligeledes i overensstemmelse med andre studier blandt 1-3-årige (22) og 2 og 10-årige (23) norske børn, 5-9-årige børn fra Grønland og Ukraine (20) og blandt 5-årige børn fra Færøerne (21). Forskellene i antal deltagere, PFAS-eksponering, geografi, definitioner af astma og børnenes alder ved vurdering af astma kan være med til at forklare forskelle mellem studier. Ingen af de nævnte studier lavede separate analyser for drenge og piger, hvorfor vi ikke har mulighed for at sammenligne vores kønsspecifikke fund.

Overordnet kan astma inddeles i allergisk og ikke-allergisk astma. Allergisk astma er arvelig, og symptomerne optræder, når barnet bliver udsat for allergener, som f.eks. hund, kat eller husstøvmider. Ikke-allergisk astma ses især i de første leveår i forbindelse med luftvejsinfektioner oftest af viral oprindelse (5, 35). Allergisk astma er karakteriseret ved en bronkial hyperreaktivitet udløst af allergenspecifikke immunoglobuliner (IgE) på baggrund af en forskydning af T-hjælper (Th)-1/Th2 balancen mod overvægt af Th-2 (18, 36). I adskillige dyremodeller er der fundet klare tegn på, at PFAS har immunmodulerende egenskaber (37, 38). Stigende PFOS eksponering forårsagede en ændring i cytokinbalancen mod Th-2 hos mus (39, 40), hvilket ledte til et øget allergisk respons (18, 41), og på den måde kan prænatal udsættelse for PFAS potentielt spille en rolle i udviklingen af astma i barndommen. Flere studier viser ligeledes tydelige tegn på, at udsættelse for PFOA og PFOS øger risikoen for immunsupprimering (42), og i humane studier er der fundet sammenhæng mellem prænatal PFAS-eksponering og nedsat antistofrespons efter børnevacciner hos 3-årige børn (22), og ligeledes hos 5- og 7-årige børn (43). Derudover er der også fundet sammenhæng mellem prænatal udsættelse for PFAS og antallet af infektioner hos børn (22, 23, 44), hvilket styrker mistanken om, at udsættelse for PFAS i fostertilværelsen kan påvirke udviklingen af immunforsvaret og være forbundet med nedsat modstandskraft mod luftvejsvira, som ofte er årsag til astmasymptomer.

Styrkerne ved vores kohorte er, at den er stor og prospektiv. Desuden er astmadiagnosen stillet ved hjælp af internationalt validerede spørgsmål (27). Vi rapporterede en samlet

astmaprævalens på 7,1 %, som er i overensstemmelse med sammenlignelige studier på danske førskolebørn på 6,2 % (2) og 12 % (45). Sidstnævnte 12 % kan være for højt, da det er baseret på astmarelaterede hospitalskontakter og ordineret astmamedicin (45). PFAS blev målt i GA uge 10-16, og serumkoncentrationen af PFAS falder gennem graviditeten (17), men på grund af PFAS's lange halveringstider betyder det sandsynligvis mindre (46). Eftersom vores studiepopulation så ud til at have et bedre helbred end den generelle danske befolkning, kan vi ikke udelukke selektionsbias, men da vi sammenlignede kvinder på tværs af PFAS-eksponering, er det af mindre betydning, om de repræsenterer den generelle danske befolkning. Derudover havde deltagerne ingen viden om hverken deres egen PFAS-eksponering eller deres børns astmasymptomer ved inklusion, hvorfor disse faktorer ikke kan have påvirket deres motivation for at deltage.

Som nævnt kan det være vanskeligt at diagnosticere astma hos førskolebørn, eftersom diagnosen er baseret på symptomer og respons på medicin (3), som efterfølgende bekræftes ved hjælp af kliniske lungeundersøgelser som f.eks. spirometri (3, 4). Sådanne test kræver, at barnet samarbejder, hvilket er vanskeligt i førskolealderen (3). Derfor er det internationalt validerede spørgeskema (47) udviklet af ISAAC (27) et hyppigt anvendt redskab til vurdering af både allergisk og ikke-allergisk astma hos førskolebørn. Ved anvendelse af spørgeskemaer, baseret på ISAAC, havde vi mulighed for at registrere børn med astmasymptomer, som ikke havde fået stillet den kliniske astmadiagnose af en læge. Fordi symptomerne var selvrapporterede, kan vi ikke udelukke, at misklassificering kan forekomme. Det er dog mest sandsynligt, at den vil være non-differentiel og dermed undervurdere de fundne sammenhænge, eftersom mødrene ikke kendte deres PFAS-niveauer, da de besvarede spørgeskemaer om deres børns astmasymptomer.

Vi undersøgte, om en lang række faktorer påvirkede sammenhængen mellem prænatal PFAS-eksponering og astma hos 5-årige børn; ingen estimater ændrede sig nævneværdigt. Dog kan vi ikke udelukke, at der kan forekomme residual konfounding. Nyere studier har vist, at PFAS-eksponering hos gravide er sammenhængende med kortere varighed af amning (48, 49). Amning er også en kendt kilde til PFAS-eksponering hos spædbørn (11, 50). Imidlertid er amning også associeret med lavere forekomst af astma i de første leveår (51). Amning kan således være en mellemliggende faktor (en såkaldt mediator), og vi har derfor valgt ikke at justere vores analyser for varighed af amning.

Flere studier har fundet sammenhænge mellem børns PFAS-eksponering og forekomsten af astma i barndommen (52-54), hvorfor det også ville have været relevant at måle børnenes egne PFAS-eksponering, da immunsystemet udvikles både præ- og postnatalt (36).

Vi fandt sammenhæng mellem prænatal PFAS-eksponering og selvrapporteret astma hos 5-årige børn, signifikant for PFNA. Vi påviste ingen sammenhæng mellem prænatal PFAS-eksponering og hverken hvæsen eller lægediagnosticeret astma. Vores fund understøtter de eksisterende teorier om PFAS's immunmodulerende egenskaber, enten via en generel påvirkning af immunforsvaret og øget risiko for infektioner eller en påvirkning af Th1/Th2 balancen. Da brugen af PFAS er så udbredt, og prævalensen af astma hos børn er høj, er vores fund bekymrende. Flere studier har vist, at ikke-allergisk astma i førskolealderen ofte er forsvundet ved 13-års alderen, hvorimod allergisk astma i førskolealderen ofte vil være blivende og medføre langvarig astma (35, 55). Det er derfor vigtigt, at vores fund bekræftes i andre undersøgelser, gerne af lidt ældre børn, hvor astmadiagnosen kan stilles med større sikkerhed. Derudover planlægger vi at måle PFAS og foretage specifik allergidiagnostik og lungefunktionsundersøgelse (spirometri), med henblik på vurdering af sværhedsgrad og

specifik diagnostik af astma, når børnene er 9år og kan medvirke hertil.

Denne artikel er baseret på resultater publiceret i Environmental Health:

Beck IH, Timmermann CAG, Nielsen F, Schoeters G, Jøhnk C, Kyhl HB, Høst A, Jensen TK. *Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and asthma in 5-year-old children in the Odense Child Cohort.* https://doi.org/10.1186/s12940-019-0541-z

Anvendte forkortelser

BMI: Body Mass Index (kg/m^2)
°C: Grader Celsius
KI: Konfidensinterval
CV: Variationskoefficient
DAG: Directed acyclic graphs
GA: Gestationsalder
ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
LC-MS/MS: Liquid chromatography and triple quadrupole mass spectrometry
ln: Naturlig logaritme
LOQ: Limit of quantification
ml: Milliliter
ng: Nanogram
OBK: Odense Børnekohorte
OR: Odds ratio
PFAS: Perfluorerede alkylerede stoffer
PFDA: Perfluordecansyre
PFHxS: Perfluorhexansulfonsyre
PFNA: Perfluornonansyre
PFOA: Perfluoroktansyre
PFOS: Perfluoroktansulfonsyre
SD: Standard deviation
Th: T-hjælper

Yderligere information:
Iben Have Beck
e-mail: ibeck@health.sdu.dk

Referencer

1. Asher I, Pearce N. *Global burden of asthma among children.* The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2014;18(11): 1269-78.

2. Kjaer HF, Eller E, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. *The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study.* Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology 2008; 19(8):737-45.

3. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(12):1304-45.

4. Hansen S, Hoffmann-Petersen B, Sverrild A, Brauner EV, Lykkegaard J, Bodtger U et al. *The Danish National Database for Asthma: establishing clinical quality indicators.* Eur Clin Respir J2016;3: 33903.

5. Borish L, Culp JA. *Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases.* Ann AllergyAsthma Immunol 2008;101(1):1-8; quiz -11, 50.

6. Herzog R, Cunningham-Rundles S. *Pediatric asthma: natural history, assessment, and treatment.* Mt Sinai J Med 2011;78(5):645-60.

7. Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K, Lindh CH, Tallving P et al. *Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water.* Occup Environ Med 2018;75(1):46-51.

8. Stahl T MD, Brunn H. *Toxicology of perfluorinated compounds.* Environmental Sciences Europe - Bridging Science and Regulation at the Regional and European Level. 2011.

9. Lassen CJ, A, Potrykus A, Christensen F, Kjølholt J, Jeppesen CN, Mikkelsen SH, Innanen S. *Survey of PFOS, PFOA and other perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (Part of the LOUS-review).* Denmark: Danish Ministry of the Environment, environment DMot; 2013.

10. Sunderland EM, Hu XC, Dassuncao C, Tokranov AK, Wagner CC, Allen JG. *A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects.* J Expo Sci Environ Epidemiol 2018.

11. Bjermo H, Darnerud PO, Pearson M, Barbieri HE, Lindroos AK, Nalsen C et al. *Serum concentrations of perfluorinated alkyl acids and their associations with diet and personal characteristics among Swedish adults.* Mol Nutr Food Res 2013;57(12):2206-15.

12. Trudel D, Horowitz L, Wormuth M, Scheringer M, Cousins IT, Hungerbuhler K. *Estimating consumer exposure to PFOS and PFOA.* Risk Anal 2008;28(2):251-69.

13. Gutzkow KB, Haug LS, Thomsen C, Sabaredzovic A, Becher G, Brunborg G. *Placental transfer of perfluorinated compounds is selective--a Norwegian Mother and Child sub-cohort study.* Int J Hyg Environ Health 2012;215(2):216-9.

14. Yang L, Wang Z, Shi Y, Li J, Wang Y, Zhao Y et al. *Human placental transfer of perfluoroalkyl acid precursors: Levels and profiles in paired maternal and cord serum.* Chemosphere 2016;144:1631-8.

15. A. JA, B. PP. *Survey and environmental/health assessment of fluorinated substances in impregnated consumer products and impregnating agents.* Survey of Chemical Substances in Consumer Products. University of Aarhus, Denmark, The Danish Environmental Protection Agency wmde; 2008.

16. Buck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P et al. *Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins.* Integr Environ Assess Manag 2011;7(4):513-41.

17. Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S et al. *Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010.* Environ Sci Technol 2012;46(16):9071-9.

18. Douwes J, Pearce N. *Asthma and the westernization 'package'.* Int J Epidemiol 2002; 31(6):1098-102.

19. Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Chen CJ et al. *Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence ofallergic diseases among 4-year-old children.* Environment international 2016;94:124-32.

20. Smit LA, Lenters V, Hoyer BB, Lindh CH, Pedersen HS, Liermontova I et al. *Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children.* Allergy 2015;70(6):653-60.

21. Timmermann CA, Budtz-Jorgensen E, Jensen TK, Osuna CE, Petersen MS, Steuerwald U et al. *Association between perfluoroalkyl substance exposure and asthma and allergic disease in children as modified by MMR vaccination.* J Immunotoxicol 2017a;14(1):39-49.

22. Granum B, Haug LS, Namork E, Stolevik SB, Thomsen C, Aaberge IS et al. *Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood.* J Immunotoxicol 2013;10(4):373-9.

23. Impinen A, Nygaard UC, Lodrup Carlsen KC, Mowinckel P, Carlsen KH, Haug LS et al. *Prenatal exposure to perfluoralkyl substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in childhood.* Environ Res 2018;160:518-23.

24. Kyhl HB, Jensen TK, Barington T, Buhl S, Norberg LA, Jorgensen JS et al. *The Odense Child Cohort: aims, design, and cohort profile*. Paediatr Perinat Epidemiol 2015;29(3):250-8.

25. Vorkamp K, Nielsen F, Kyhl HB, Husby S, Nielsen LB, Barington T et al. *Polybrominated diphenyl ethers and perfluoroalkyl substances in serum of pregnant women: levels, correlations, and potential health implications.* Arch Environ Contam Toxicol 2014;67(1):9-20.

26. Jensen TK, Andersen LB, Kyhl HB, Nielsen F, Christesen HT, Grandjean P. *Association between perfluorinated compound exposure and miscarriage in Danish pregnant women.* PLoS One 2015;10(4):e0123496.

27. Ellwood P AM, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. *Phase Three Manual, International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) [PDF].* Auckland, NZ: ISAAC International Data Centre; 2000.
Available from: *

28. Asmussen J JT, Dalgård C, Høst A, Andersen MS. *Odense Child Cohort Questionnaire 6 (3-5 years) [pdf].* Odense Child Cohort; 2016 [cited 2018 21.02.]. Available from: **

29. Hernán MAR, J.M. *Causal Inference.* Harvard School of Public Health; 2018.
Available from: *

30. Cave AJ, Atkinson LL. *Asthma in preschool children: a review of the diagnostic challenges.* J Am Board Fam Med 2014;27(4):538-48.

31. Postma DS. *Gender differences in asthma development and progression.* Gend Med 2007;4 Suppl B:S133-46.

32. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. *Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review.* Allergy 2008; 63(1):47-57.

33. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. *Prenatal exposure to PFOA and PFOS and risk of hospitalization for infectious diseases in early childhood.* Environ Res 2010;110(8):773-7.

34. Corsini E, Sangiovanni E, Avogadro A, Galbiati V, Viviani B, Marinovich M et al. *In vitro characterization of the immunotoxic potential of several perfluorinated compounds (PFCs).* Toxicol Appl Pharmacol 2012;258(2): 248-55.

35. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. *Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years.* Lancet (London, England) 1999;354(9178):541-5.

36. Abbas AL LA. *Basic Immunology.* Philadelphia: Saunders Elsevir; 2011.

37. DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keller JM, Germolec DR. *Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments.* Toxicol Pathol 2012;40(2):300-11.

38. Fair PA, Driscoll E, Mollenhauer MA, Bradshaw SG, Yun SH, Kannan K et al. *Effects of environmentally-relevant levels of perfluorooctane sulfonate on clinical parameters and immunological functions in B6C3F1 mice.* J Immunotoxicol 2011;8(1):17-29.

39. Zheng L, Dong GH, Zhang YH, Liang ZF, Jin YH, He QC. *Type 1 and Type 2 cytokines imbalance in adult male C57BL/6 mice following a 7-day oral exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS).* J Immunotoxicol 2011;8(1):30-8.

40. Dong GH, Liu MM, Wang D, Zheng L, Liang ZF, Jin YH. *Sub-chronic effect of perfluorooctanesulfonate (PFOS) on the balance of type 1 and type 2 cytokine in adult C57BL6 mice.* Arch Toxicol 2011;85(10):1235-44.

41. Corsini E, Luebke RW, Germolec DR, DeWitt JC. *Perfluorinated compounds: emerging POPs with potential immunotoxicity.* Toxicol Lett 2014;230(2):263-70.

42. DeWitt JC, Blossom SJ, Schaider LA. *Exposure to per-fluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances leads to immunotoxicity: epidemiological and toxicological evidence.* J Expo Sci Environ Epidemiol 2019;29(2):148-56.

43. Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jorgensen E, Nielsen F, Molbak K, Weihe P et al. *Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds.* Jama 2012;307(4):391-7.

44. Dalsager L, Christensen N, Husby S, Kyhl H, Nielsen F, Host A et al. *Association between prenatal exposure to perfluorinated compounds and symptoms of infections at age 1-4 years among 359 children in the Odense Child Cohort.* Environ Internat2016;96:58-64.

*http://isaac.auckland.ac.nz/story/methods/resources/phasethreemanual.pdf

**http://subsites.odense.dk/subsites2/odensebornekohorte/topmenu/for%20forskere/~/media/BUF/BornOgUngeforvaltningen/BornOgFamilieafdelingen/Odense%20Boernekohorte/Info%20materiale/Sprgeskema_6.ashx

45. Henriksen L, Simonsen J, Haerskjold A, Linder M, Kieler H, Thomsen SF et al. *Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children.* J Allergy Clinl Immunology 2015;136(2):360-6.e2.

46. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL et al. *Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluoro-octanoate in retired fluorochemical production workers.* Environ Health Perspect 2007; 115(9):1298-305.

47. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods.* Eur Respir J 1995;8(3):483-91.

48. Timmermann CA, Budtz-Jorgensen E, Petersen MS, Weihe P, Steuerwald U, Nielsen F et al. *Shorter duration of breastfeeding at elevated exposures to perfluoroalkyl substances.* Reproductive toxicology (Elmsford, NY) 2017b;68:164-70.

49. Romano ME, Xu Y, Calafat AM, Yolton K, Chen A, Webster GM et al. *Maternal serum perfluoroalkyl substances during pregnancy and duration of breastfeeding.* Environ Res 2016;149:239-46.

50. Mogensen UB, Grandjean P, Nielsen F, Weihe P, Budtz-Jorgensen E. *Breastfeeding as an Exposure Pathway for Perfluorinated Alkylates.* Environ Sci Technol 2015;49(17): 10466-73.

51. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ et al. *Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study.* BMJ 1999;319(7213):815-9.

52. Dong GH, Tung KY, Tsai CH, Liu MM, Wang D, Liu W et al. *Serum polyfluoroalkyl concen-trations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children.* Environ Health Perspect 2013; 121(4):507-13.

53. Zhou Y, Bao WW, Qian ZM, Dee Geiger S, Parrish KL, Yang BY et al. *Perfluoroalkyl substance exposure and urine CC16 levels among asthmatics: A case-control study of children.* Environ Res 2017;159:158-63.

54. Humblet O, Diaz-Ramirez LG, *Balmes JR, Pinney SM, Hiatt RA. Perfluoroalkyl chemicals and asthma among children 12-19 years of age: N HANES (1999-2008).* Environ Health Perspect2014;122(10):1129-33.

55. Host A, Halken S. *The role of allergy in childhood asthma.* Allergy 2000;55(7):600-8.

Environmental pollution in the Arctic

Den arktiske ekspedition MOSAiC har, i samarbejde med University of Colorado i USA, startet en forelæsningsrække med baggrundsinformation om Arktis.

Seniorforsker Katrin Vorkamp fra Institut for Miljøvidenskab på Aarhus Universitet holder en inviteret forelæsning om forurening i Arktis.

Link til forelæsningen.

https://www.youtube.com/watch?v=5QEhhtrLWRw

*https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/

Arbejde med styren og udvikling af autoimmune reumatologiske sygdomme

Af Signe Hjuler Boudigaard[1], Zara Ann Stokholm[1], Jesper Medom Vestergaard[1], Mette Skovgaard Mohr[1], Klaus Søndergaard[2], Kjell Torén[3], Vivi Schlünssen[4,5], Henrik Kolstad[1]

Resume

Baggrund. Epidemiologiske studier indikerer en sammenhæng mellem organiske opløsningsmidler og udvikling af autoimmune reumatologiske sygdomme, men viden om specifikke stoffer og eksponeringsniveauer er sparsom. I dette studie undersøgte vi sammenhængen mellem styren, et aromatisk organisk opløsningsmiddel, og autoimmune reumatologiske sygdomme blandt mænd og kvinder.

Metode. Vi identificerede autoimmune reumatologiske sygdomme i landspatientregistret (1979-2012) blandt 72.212 arbejdstagere i den danske glasfiberplastindustri. Kumuleret styreneksponering blev beregnet ud fra ansættelseshistorik, medarbejdersurvey og historiske målinger af styren, og vi beregnede den kønsspecifikke risiko, justeret for alder, uddannelse og kalenderår.

Resultat. Vi identificerede 718 cases i løbet af 1.515.126 personår. Når vi sammenlignede de højst styreneksponerede med de lavest eksponerede, så vi en forøget risiko for systemisk sklerodermi baseret på 31 cases. Vi så ikke en systematisk sammenhæng for reumatoid artritis, systemisk lupus erythematosus, småkars-vaskulitter og Sjögrens syndrom.

Konklusion. Dette studie indikerer en mulig sammenhæng mellem styreneksponering og systemisk sklerodermi hos begge køn, men baseret på få cases. Dette er et nyt fund, som skal gentages, før der kan drages konklusioner.

[1] Arbejdsmedicin, Dansk Ramazzini Center, Aarhus Universitetshospital
[2] Afdelingen for Led-og Bindevævssygdomme, Aarhus Universitetshospital
[3] Avdeling för Samhällsmedicin och Folkhälsa, Göteborg Universitet, Sverige
[4] Institut for Folkesundhed, Dansk Ramazzini Center, Aarhus Universitet
[5] NFA, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København

Baggrund

Systemisk sklerodermi, reumatoid artritis, systemisk lupus erythematosus, småkars-vaskulitter og Sjögrens syndrom er alle autoimmune reumatologiske sygdomme. Genetisk sårbarhed er en væsentlig risikofaktor, men med baggrund i tvillingstudier formodes risikofaktorer i miljøet, fx rygning eller respirabelt kvarts, at spille en væsentlig ætiologisk rolle (1-3).

Der er set en øget risiko for systemisk sklerodermi efter eksponering for uspecificerede opløsningsmidler, grupper af opløsningsmidler og trichlorethylen, benzen, toulen og xylen (4-10) samt en mulig sammenhæng mellem uspecificerede opløsningsmidler og reumatoid artritis (11-13). Studier af lupus erythematosus tyder ikke på en sammenhæng (14-16), og der er kun enkelte studier af Sjögrens syndrom og småkars-vaskulitter (17-18). Eksponeringsvurderingen har overvejende været baseret på case-by-case ekspertvurderinger eller job-eksponeringsmatricer (JEM), samt selvrapporterede arbejdsopgaver. Eksponeringsniveauer er ikke kvantificeret, og der er blot få studier om specifikke opløsningsmidler. Styren er et aromatisk organisk opløsningsmiddel, der mistænkes for at øge risikoen for bl.a. maligne sygdomme (19-20). Styren anvendes i produktionen af glasfiberarmeret plast (21). Der er målt høje luftniveauer eksempelvis ved arbejdsprocesser som håndlaminering af både og vindmøllevinger, særligt før 1990erne (22).

Formålet med dette studie var at undersøge, om erhvervsmæssig eksponering for styren påvirker risikoen for at udvikle systemisk sklerodermi, reumatoid artritis, systemisk lupus erythematosus, småkars-vaskulitter og Sjögrens syndrom blandt mænd og kvinder.

Metoder

Studiepopulation

I Registeret for Arbejdsmarkedets Tillægspension (ATP) identificerede vi personer, som i perioden 1965-2007 var ansat ved en af 456 danske virksomheder, der har anvendt styren i produktionen efter 1960erne (23). Herudover ekskluderede vi de personer, som døde, forsvandt, emigrerede eller fik en autoimmun reumatologisk sygdom før studiestart (1979).

Fra Danmarks Statistik havde vi oplysning om erhverv, som via den danske version af International Classification of Occupations (DISCO 88) blev grupperet i fire; kontorarbejdere, faglærte arbejdere, ufaglærte arbejdere og andre (fx. studerende, pensionister) (24).

Autoimmune reumatologiske sygdomme

Vi identificerede patienter (cases) med systemisk sklerodermi, reumatoid artritis, lupus erythematosus, småkars-vaskulitter eller Sjögrens syndrom i Landspatient Registeret (LPR) i perioden 1977-2012 (25). Cases blev registreret det første kalenderår de optrådte i LPR. Da udredning og diagnosticering af disse sygdomme kan være tidskrævende, særligt for de mest sjældne diagnoser, valgte vi at bruge den sidste diagnose givet inden for et kalenderår (26).

Styreneksponering

Styreneksponering blev beregnet for hvert år en personen var ansat i en virksomhed, der anvendte styren. Styreneksponering blev beregnet som styren eksponeringsintensitet(a) * eksponeringssandsynlighed(b):
(a) Styreneksponeringsintensitet blev modelleret ud fra 1.122 personbårne styrenmålinger på 133 virksomheder fra 1970-2011 samt oplysninger om virksomhedens primære produkt, produktionsform og kalenderår.
(b) Eksponeringssandsynligheden blev baseret på spørgeskemaoplysninger fra 2013-14 om arbejdsopgaver blandt 11.264 nuværende eller tidligere ansatte i glasfiberplastindustrien og beregnet i en mixed effekt logistisk regressionsmodel. Sandsynligheden afhang af årstal, personens køn og erhverv samt virksomhedens primære produkt og produktionsform (20,22,27).

Statistiske analyser

Studiepersoner blev fulgt fra året efter første ansættelse i en virksomhed, der anvendte styren, dog tidligst 1979. Opfølgning varede til en relevant diagnose i LPR, død, emigration, eller afslutning af studiet med udgangen af 2012.

Vi anvendte logistiske regressionsmodeller med personår som analyseenhed til at undersøge sammenhæng mellem styreneksponering og autoimmune reumatologiske sygdomme (28). Vi stratificerede analyserne på køn og justerede for alder, uddannelse og kalenderår i opfølgningsperioden. Det primære eksponeringsmål var kumuleret styreneksponering (summen af styreneksponeringsscore for hvert år med ansættelse i industrien med brug af styren). Baseret på personår grupperede vi kumuleret styreneksponering i tre lige store grupper, svarende til lavest eksponerede ($\leq$17 mg/m^3-år), moderat eksponerede (18-67 mg/m^3-år) og højest eksponerede ($\geq$68 mg/m^3-år) personer.

Resultater

Studiepopulation bestod af 72.212 personer, svarende til 1.515.126 personår i opfølgningsperioden. Vi identificerede i alt 718 cases med autoimmune reumatologiske sygdomme, heraf 31 med systemisk sklerodermi, 527 med reumatoid artritis, 38 med lupus erythematosus, 80 med småkars-vaskulitter og 42 med Sjögrens syndrom. De højest styreneksponerede var ældre personer og/eller personer eksponeret i 1970-80erne (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik af studiepopulations personår (procent), fordelt på kumuleret styreneksponering blandt 59.997 mænd og 12.215 kvinder.

	Mænd Kumuleret styreneksponering (mg/m^3-år)			Kvinder Kumuleret styreneksponering (mg/m^3-år)		
	≤17	18-67	≥68	≤17	18-67	≥68
Karakteristika	367.861 personår	438.164 Personår	456.872 personår	137.002 personår	67.056 personår	48.171 personår
Erhverv[1,2]						
Kontorarbejdere	20	14	16	37	28	25
Faglærte arbejdere	26	32	32	3	2	2
Ufaglærte arbejdere	42	35	37	37	40	46
Andre/ukendt	12	19	15	23	30	27
Uddannelse[1,3]						
Grundskole	41	39	39	49	51	55
Erhvervsskole	41	40	41	34	30	26
Kort videregående	4	3	3	4	3	3
Mellem- eller lang videregående	8	9	6	8	7	5
Ukendt	6	9	11	5	9	11
Alder (år pr. 1.nov. hvert år)						
≤39	43	32	28	40	32	26
40-49	28	28	26	29	28	26
50-59	19	23	24	19	23	24
60-69	8	12	15	9	12	16
≥70	2	5	7	3	5	8
Kaldenderår[1]						
1979	1	2	2	1	2	2
1980-89	9	21	28	11	23	28
1990-99	22	32	33	24	30	34
2000-09	50	35	29	48	35	29
2010-12	18	10	8	16	10	7

[1] Aldersstandardiseret

[2] Grupperet efter den danske version af ISCO-88 (International Standard Classification of Occupations 1988)

[3] Højst gennemført uddannelsesniveau

Vi så tendenser til en sammenhæng mellem systemisk sklerodermi blandt kvinder og mænd, når vi sammenlignede grupper med høj og lav kumuleret styreneksponering (tabel 2).

Vi så indikationer på en øget risiko for reumatoid artritis blandt mænd, men ikke blandt kvinder. Når vi analyserede risikoen for specifikke typer af reumatoid artritis, så vi en forøget risiko for seropositiv reumatoid artritis blandt kvinder, men ikke mænd, og omvendt øget risiko for seronegativ reumatoid artritis blandt mænd, men ikke kvinder (tabel 3).

Tabel 2. Incidens rate ratioer med 95 % sikkerhedsinterval for systemisk sklerodermi, reumatoid artritis, lupus erythematosus, småkars vaskulitter og Sjögrens syndrom fordelt på kumuleret styreneksponeringsniveauer blandt 59.997 mænd og 12.215 kvinder ansat i den danske glasfiberplastindustri.

Styren-eksponerings-niveau	Antal cases	Rate ratio Mænd		Antal cases	Rate ratio Kvinder	
		Ujusteret	Justerer[1]		Ujusteret	Justeret[1]
Systemisk sklerodermi	22			9		
≤17 mg/m^3-år		1	1		1	1
18-67 mg/m^3-år		2.52 (0.68-9.30)	1.90 (0.51-7.11)		1.02 (0.19-5.58)	1.15 (0.20-6.52)
≥68 mg/m^3-år		2.68 (0.74-9.75)	1.86 (0.50-7.00)		2.13 (0.48-9.53)	2.50 (0.50-12.50)
Pr.100 mg/m^3-år		*1.05 (0.97-1.14)*	*1.03 (0.94-1.13)*		*1.18 (1.01-1.38)*	*1.19 (1.01-1.39)*
Reumatoid artritis	359			168		
≤17 mg/m^3-år		1	1		1	1
18-67 mg/m^3-år		1.32 (0.99-1.76)	1.12 (0.83-1.49)		0.93 (0.64-1.35)	0.83 (0.57-1.20)
≥68 mg/m^3-år		1.68 (1.28-2.21)	1.28 (0.96-1.70)		1.17 (0.80-1.71)	0.95 (0.63-1.41)
Pr.100 mg/m^3-år		*1.04 (1.02-1.07)*	*1.02 (1.00-1.05)*		*1.05 (0.97-1.13)*	*1.01 (0.93-1.10)*
Systemisk lupus erythematosus	23			15		
≤17 mg/m^3-år		1	1		1	1
18-67 mg/m^3-år		0.94 (0.36-2.45)	0.84 (0.32-2.24)		1.28 (0.42-3.90)	1.50 (0.47-4.73)
≥68 mg/m^3-år		0.60 (0.21-1.74)	0.55 (0.18-1.66)		0.71 (0.15-3.35)	0.88 (0.18-4.35)
Pr.100 mg/m^3-år		*0.70 (0.42-1.15)*	*0.68 (0.40-1.14)*		*0.65 (0.24-1.77)*	*0.71 (0.27-1.84)*
Småkars-vaskulitter	61			19		
≤17 mg/m^3-år		1	1		1	1
18-67 mg/m^3-år		1.01 (0.51-2.00)	0.82 (0.41-1.64)		0.79 (0.28-2.20)	0.71 (0.25-2.01)
≥68 mg/m^3-år		1.50 (0.80-2.81)	1.06 (0.55-2.04)		0.22 (0.03-1.67)	0.18 (0.02-1.38)
Pr.100 mg/m^3-år		*1.06 (1.01-1.11)*	*1.03 (0.99-1.09)*		*0.39 (0.10-1.60)*	*0.32 (0.07-1.47)*
Sjögrens syndrom	18			24		
≤17 mg/m^3-år		1	1		1	1
18-67 mg/m^3-år		0.42 (0.13-1.39)	0.40 (0.12-1.35)		1.10 (0.44-2.76)	1.01 (0.40-2.55)
≥68 mg/m^3-år		0.60 (0.21-1.74)	0.57 (0.19-1.70)		0.88 (0.29-2.68)	0.79 (0.25-2.52)
Pr.100 mg/m^3-år		*0.75 (0.46-1.23)*	*0.74 (0.45-1.22)*		*0.77 (0.42-1.42)*	*0.73 (0.38-1.41)*

[1] Justeret for alder, kalenderår og uddannelsesniveau

Tabel 3. Justerede incidens rate ratioer med 95 % sikkerhedsinterval for seropositiv og seronegativ reumatoid artritis fordelt på kumuleret styreneksponering blandt 59.997 mænd og 12.215 kvinder ansat i den danske glasfiberplastindustri

	Rate ratio[3] Seropositiv				Rate ratio[3] Seronegativ			
Styren-eksponerings-niveau	Cases	Mænd	Cases	Kvinder	Cases	Mænd	Cases	Kvinder
	156		60		157		84	
≤17 mg/m^3-år		1		1		1		1
18-67 mg/m^3-år		1.19 (0.79-1.81)		0.89 (0.45-1.76)		1.17 (0.75-1.83)		0.97 (0.59-1.58)
≥68 mg/m^3-år		1.11 (0.73-1.70)		1.95 (1.05-6.61)		1.52 (0.99-2.34)		0.49 (0.24-0.98)
Pr.100 mg/m^3-år		*0.98 (0.93-1.04)*		*1.11 (1.01-1.22)*		*1.04 (1.02-1.07)*		*0.87 (0.70-1.09)*

[1] Seropositiv reumatoid artritis: ICD10 koder: M050, M051, M051A-F, M052, M053, M058, M059

[2] Seronegativ reumatoid artritis: ICD10 koder:: M060, M068, M069

[3] Justeret for alder, kalenderår og uddannelsesniveau

Diskussion

Vores analyser indikerer en mulig sammenhæng mellem styreneksponering og systemisk sklerodermi hos begge køn, men analyserne er baseret på få cases. Sammenhængen mellem styreneksponering og de øvrige autoimmune reumatologiske sygdomme er inkonsistent.

Styren er ikke tidligere blevet associeret med autoimmune reumatologiske sygdomme, men eksponering for opløsningsmidler generelt samt aromatiske opløsningsmidler er tidligere beskrevet som risikofaktor for systemisk sklerodermi. En nylig metaanalyse fandt en ca. tre gange forøget risiko for systemisk sklerodermi efter eksponering for aromatiske opløsningsmidler (9).

Selektionsbias burde ikke påvirke vores resultater, eftersom vi inkluderede størstedelen af alle danske virksomheder, der har anvendt styren i produktionen siden 1960erne og alle deres ansatte, identificeret i nationale pensions- og virksomhedsregistre.

Eksponeringsvurderingen var baseret på personbårne målinger af styren og derfor næppe påvirket af informationsbias. Beregningen af intensitet, sandsynlighed og varighed i vores JEM er dog behæftet med en vis usikkerhed, hvilket givetvis kan medføre en ikke-differentieret misklassifikation og mulig underestimering af sammenhængen.

Landspatientregistret, som vi anvendte til at identificere cases, har primært et klinisk formål. Et studie, der undersøgte validiteten af reumatoid artritis diagnosen i LPR, fandt, at 79 % af de personer, der havde fået diagnosen, var korrekt syge med reumatoid artritis (29). Da de autoimmune reumatologiske sygdomme har overlappende symptombilleder og særligt i starten er vanskelige at skelne, kan første diagnose være midlertidig, ofte den hyppigst forekommende sygdom, i vores tilfælde reumatoid artritis. Vi justerede for kalenderår for at tage hensyn til ændringer i sygdomsforekomst og ikke mindst diagnostiske kriterier over tid.

Rygning er en veldokumenteret risikofaktor for reumatoid artritis og muligvis for de øvrige undersøgte sygdomme (1,30). Vi havde ikke mulighed for at justere for rygning i analyserne. En tidligere spørgeskemaundersøgelse viste faldende prævalens af rygning med stigende ansættelsesvarighed i studiepopulationen (27), og vi forventer derfor ikke, at vores resultater kan forklares af rygning.

Acetone (en keton) er hyppigt forekommende i glasfiberplastindustrien, men i lave niveauer (31). Ketoner er i enkelte studier blevet sat i forbindelse med systemisk sklerodermi (4,8). Kvartsstøv er en anden potentiel risikofaktor for disse sygdomme, men er dog ikke en relevant eksponering i denne industri. Træstøv forekommer, men der er uenighed om, hvorvidt det er en mulig risikofaktor for reumatoid artritis (30,32). Styreneksponering fra andre kilder, fx rygning eller fødevarer, er formentlig af mindre betydning.

Vores viden om sygdomsmekanismen er begrænset. Studier med mus har vist, at styren øger niveauet af signalstofferne IL-4, IL-5, IL-13 og IFNɣ (33). IL-4 og IL-13 fremmer fibrosedannelse og har stor betydning for udviklingen af T-lymfocytter til Th-2 lymfocytter (34). Af de undersøgte sygdomme er det særligt ved systemisk sklerodermi, at Th-2 lymfocytterne spiller en væsentlig rolle (34-36).

På trods af en stor studiepopulation betød den sjældne forekomst af autoimmune reumatologiske sygdomme, at studiet havde en lav styrke og dermed usikkerhed i de beregnede resultater.

Konklusion

Vi fandt tegn på en sammenhæng mellem styreneksponering og systemisk sklerodermi, men baseret på få cases. Dette er ikke tidligere set og skal derfor efterprøves i andre studier, før der kan drages konklusioner. Vi fandt ikke systematiske tegn på en sammenhæng med de øvrige sygdomme.

Studiet er finansieret af AMFF, Arbejdsmiljøforskningsfonden (bevilling 32-2011-09, 34-2016-09)

Yderligere information:
Signe Hjuler Boudigaard
e-mail: sigkrt@rm.dk

Referencer

1. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH et al. *Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop.* J Autoimmun 2012;39:259-71 doi:10.1016/j.jaut.2012.05.002 [doi].

2. Selmi C, Leung PS, Sherr DH et al. *Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop.* J Autoimmun 2012;39:272-84 doi:10.1016/j.jaut.2012.05.007 [doi].

3. Selmi C, Lu Q, Humble MC. *Heritability versus the role of the environment in autoimmunity.* J Autoimmun 2012;39:249-52 doi:10.1016/j.jaut.2012.07.011 [doi].

4. Diot E, Lesire V, Guilmot JL et al. *Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study.* Occup Environ Med 2002;59: 545-9.

5. Garabrant DH, Lacey JV,Jr, Laing TJ et al. *Scleroderma and solvent exposure among women.* Am J Epidemiol 2003;157:493-500.

6. Maitre A, Hours M, Bonneterre V et al. *Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products.* J Rheumatol 2004;31:2395-401 doi:0315162X-31-2395 [pii].

7. Nietert PJ, Sutherland SE, Silver RM et al. *Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma?.* Arthritis Rheum 1998;41:1111-8 doi:10.1002/15290131(199806)41:6<1111::AID-ART19>3.0.CO;2-J [doi].

8. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M et al. *Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature.* Autoimmun Rev 2014;13:151-6 doi:10.1016/j.autrev.2013.10.002 [doi].

9. Zhao JH, Duan Y, Wang YJ et al. *The Influence of Different Solvents on Systemic Sclerosis: An Updated Meta-analysis of 14 Case-Control Studies.* J Clin Rheumatol 2016; 22:253-9 doi:10.1097/RHU.0000000000000354 [doi].

10. Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE et al. *A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis.* Int Arch Occup Environ Health 2004;77:10-6 doi:10.1007/s00420-003-0462-5 [doi].

11. Parks CG, Hoppin JA, De Roos AJ et al. *Rheumatoid Arthritis in Agricultural Health Study Spouses: Associations with Pesticides and Other Farm Exposures.* Environ Health Perspect 2016;124:1728-34 doi:10.1289/EHP129 [doi].

12. Parks CG, Meyer A, Beane Freeman LE et al. *Farming tasks and the development of rheumatoid arthritis in the agricultural health study.* Occup Environ Med 2019;76:243-9 doi:10.1136/oemed-2018-105361 [doi].

13. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N et al. *Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease. A register based cohort study.* Scand J Rheumatol 1994;23:305-10.

14. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL et al. *Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol 2004;31:1928-33 doi:0315162X-31-1928 [pii].

15. Cooper GS, Parks CG. *Occupational and environmental exposures as risk factors for systemic lupus erythematosus.* Curr Rheumatol Rep 2004;6:367-74.

16. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB et al. *Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women.* Arthritis Rheum 2006;54:3648-54 doi:10.1002/art.22210 [doi].

17. Chaigne B, Lasfargues G, Marie I et al. *Primary Sjogren's syndrome and occupational risk factors: A case-control study.* J Autoimmun 2015;60:80-5 doi:10.1016/j.jaut.2015.04.004 [doi].

18. Lane SE, Watts RA, Bentham G et al. *Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study.* Arthritis Rheum 2003;48:814-23 doi:10.1002/art.10830 [doi].

19. IARC Monographs Vol 121 Group. *Carcinogenicity of quinoline, styrene, and styrene-7,8-oxide.* Lancet Oncol 2018 doi:S1470-2045(18)30316-4 [pii].

20. Christensen MS, Vestergaard JM, d'Amore F et al. *Styrene Exposure and Risk of Lymphohematopoietic Malignancies in 73,036 Reinforced Plastics Workers.* Epidemiology 2018;29:342-51 doi:10.1097/EDE.0000000000000819 [doi].

21. Rosemond Z, Chou S, Wilson J et al. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease *Registry; Toxicological profile for styrene.* Available at https://www atsdr cdc gov/toxprofiles/tp53 pdf/ Accessed September 24th 2019 2010.

22. Kolstad HA, Sonderskov J, Burstyn I. *Company-level, semi-quantitative assessment of occupational styrene exposure when individual data are not available.* Ann Occup Hyg 2005;49:155-65 doi:49/2/155 [pii].

23. Hansen J, Lassen CF. *The Supplementary Pension Fund Register.* Scand J Public Health 2011;39:99-102 doi:10.1177/1403494810394716 [doi].

24. Thygesen LC, Daasnes C, Thaulow I et al. *Introduction to Danish (nationwide) registers on health and social issues: structure, access, legislation, and archiving.* Scand J Public Health 2011;39:12-6 doi:10.1177/1403494811399956 [doi].

25. Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL et al. *The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential.* Clin Epidemiol 2015;7:449-90 doi:10.2147/CLEP.S91125 [doi].

26. Goldblatt F, O'Neill SG. *Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases.* Lancet 2013;382:797-808 doi:10.1016/S0140-6736(13)61499-3 [doi].

27. Christensen MS, Hansen J, Ramlau-Hansen CH et al. *Cancer Incidence in Workers Exposed to Styrene in the Danish-reinforced Plastics Industry, 1968-2012.* Epidemiology 2017;28:300-10 doi:10.1097/EDE.0000000000000608 [doi].

28. Richardson DB. *Discrete time hazards models for occupational and environmental cohort analyses.* Occup Environ Med 2010;67:67-71 doi:10.1136/oem.2008.044834 [doi].

29. Ibfelt EH, Sorensen J, Jensen DV et al. *Validity and completeness of rheumatoid arthritis diagnoses in the nationwide DANBIO clinical register and the Danish National Patient Registry.* Clin Epidemiol 2017;9:627-32 doi:10.2147/CLEP.S141438 [doi].

30. Blanc PD, Jarvholm B, Toren K. *Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers.* Am J Med 2015;128: 1094-101 doi:10.1016/j.amjmed.2015.05.001 [doi].

31. Jensen AA, Breum NO, Bacher J et al. *Occupational exposures to styrene in Denmark 1955-88.* Am J Ind Med 1990;17:593-606.

32. Gold LS, Ward MH, Dosemeci M et al. *Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures.* Arthritis Rheum 2007;56:3189-201 doi:10.1002/art.22880 [doi].

33. Ban M, Langonne I, Huguet N et al. *Inhaled chemicals may enhance allergic airway inflammation in ovalbumin-sensitised mice.* Toxicology 2006;226:161-71 doi:S0300-483X(06)00408-2 [pii].

34. O'Reilly S, Hugle T, van Laar JM. *T cells in systemic sclerosis: a reappraisal.* Rheumatology (Oxford) 2012;51:1540-9 doi:10.1093/rheumatology/kes090 [doi].

35. Magyari L, Varszegi D, Kovesdi E et al. *Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: Research, diagnostics and clinical implications.* World J Orthop 2014;5:516-36 doi:10.5312/wjo.v5.i4.516 [doi].

36. Ohl K, Tenbrock K. *Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus.* J Biomed Biotechnol 2011;2011:432595 doi:10.1155/2011/432595 [doi].

Øger luftforurening risikoen for ADHD?

Af M. Thygesen[1, 2, 3], G. J. Holst[1,4,], B. Hansen[5], C. Geels[6], Amy E. Kalkbrenner[7], Diana Schendel[1, 2,8], J. Brandt[6,9], C.B. Pedersen[1, 2, 3, 10], S. Dalsgaard[1, 2, 3]

Baggrund

Ifølge Verdenssundhedsorganisationen (WHO) er luftforurening en af de største miljømæssige trusler mod den globale sundhed (1). Det er veldokumenteret, at luftforurening er årsag til alvorlige helbredsproblemer som f.eks. luftvejssygdomme, hjerte-kar-sygdomme, kræft og diabetes. Samlet set anslår WHO, at der hvert år, på verdensplan, forekommer 4,2 millioner dødsfald, som kan tilskrives udendørs luftforurening, og at der i Danmark årligt dør ca. 4.200 personer for tidligt som følge af luftforureningen (2).

I de senere år er man blevet mere opmærksom på, at luftforureningen også kan have en skadelig påvirkning af hjernen (3). Hjernen er ekstra påvirkelig i fosterstadiet og den tidlige barndom (4), hvilket kan forklares ved kompleksiteten af hjerneudviklingen i disse faser samtidig med, at der endnu ikke er fuldt udviklede barrierer mod skadelige indtrængende miljøpåvirkninger. Det vides endnu ikke med sikkerhed hvilke mekanismer, der er involveret i de neurotoksiske effekter forårsaget af luftforurening. En hypotese er, at der sker en øget aktivering af microglia-celler, der normalt har til formål at bekæmpe bakterier og fjerne døde neuroner, samtidig med øget oxidativt stress, som bidrager til neuroinflammation og ødelæggelse af nerveceller i forskellige områder af hjernen. De berørte områder inkluderer den præfrontale hjernebark og den forreste del af lugtenerven samt hippocampus, som er områder, der er centrale for udviklingen af adfærd og kognitive funktioner (5,6).

ADHD

ADHD er en forkortelse for "Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder" og er en hyppigt forekommende udviklingsforstyrrelse, som opstår tidligt i barndommen, men hvor symptomerne, for de flestes vedkommende, fortsætter ind i voksenalderen. På verdensplan har omkring 5 % af alle børn og unge ADHD, men tilstanden ses hyppigere blandt drenge end piger (7). I Danmark diagnosticeres lidt færre sammenlignet med flere andre lande, nemlig omkring 3 % af alle piger og næsten 6 % af alle drenge (8), hvilket bl.a. kan skyldes, at diagnosticeringen udelukkende foretages af børne- og ungdomspsykiatere, og at vi benytter WHO's sygdomsklassifikation, som er mere restriktiv sammenlignet med den amerikanske. Symptomerne på ADHD er forstyrrelse af opmærksomhed og/eller aktivitet og impulsivitet i en grad, som ikke normalt forekommer hos et barn med en tilsvarende alder. Årsagerne til hvorfor nogle børn udvikler ADHD kendes endnu ikke med sikkerhed, men tilstanden er arvelig og for nyligt er flere genetiske markører for ADHD blevet identificeret (9,10). Herudover er der også fundet ikke-genetiske

[1] National Centre for Register-based Research, Department of Economics and Business, Aarhus University
[2] The Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research, iPSYCH, Aarhus and Copenhagen
[3] Centre for Integrated Register based Research, CIRRAU, Aarhus University
[4] Department of Public Health, Section of Environment, Occupation and Health, Aarhus University
[5] Geological Survey of Denmark and Greenland, GEUS
[6] Department of Environmental Science, Aarhus University
[7] Joseph J. Zilber School of Public Health, University of Wisconsin-Milwaukee, Milwaukee, Wisconsin, USA
[8] Department of Public Health, Section for Epidemiology, Aarhus University,
[9] iClimate, Aarhus University Interdisciplinary Centre for Climate Change
[10] Big Data Centre for Environment and Health, BERTHA, Aarhus University.

risikofaktorer for ADHD, som er relaterede til graviditet og fødsel (præmaturitet og lav fødselsvægt), fysiske sygdomme tidligt i barndommen (allergi, astma, infektioner) og psykosociale problemer i familien (misbrug af rusmidler, lav indkomst). Endelig menes samspillet mellem genetiske og miljømæssige faktorer at være vigtigt.

Luftforurening

Luftforurening er en kombination af forskellige gasser og luftbårne partikler, som har forskellige fysiske og kemiske egenskaber. Forureningen kan komme fra mange forskellige kilder, og den kan være udledt lokalt eller den kan være transporteret med vinden fra kilder både i ind- og udland. Igennem de senere år har luftforureningen i Danmark været aftagende, især som følge af brugen af central kraftvarmeproduktion i stedet for afbrænding af fossile brændsler, og røggasrensning samtidig med, at man har reguleret højden af skorstene. Herudover har især indførelse af partikelfiltre og katalysatorer været med til at reducere den trafikrelaterede luftforurening.

Luftforureningen i Danmark beregnes ved hjælp af det integrerede modelsystem THOR (11-16), der er udviklet ved Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet. THOR systemet består af flere luftforureningsmodeller (DEHM og UBM), som dækker forskellige områder og forskellige skalaer. DEHM modellen beregner luftforureningen på hemisfærisk og regional skala. Modellen dækker hele den nordlige halvkugle og indeholder flere modeldomæner, heriblandt et modeldomæne, der dækker Danmark med 5,6 km x 5,6 km opløsning. DEHM modellen er koblet sammen med UBM modellen, som er en lokalskala model for at få en højere opløsning på 1 km x 1 km over Danmark. I begge modeller indgår emissionsdata med samme høje opløsning (1 km x 1 km) baseret på SPREAD modellen (17), der omfatter emissioner fra alle sektorer. Hele modelsystemet inklusive en meteorologisk model (WRF) er kørt for årene 1979-2018.

To af de vigtigste luftforureningskomponenter i sundhedssammenhæng er kvælstofdioxid (NO_2) og fine partikler ($PM_{2.5}$) (partikler under 2.5 µm i diameter) (18), som samtidig er nogle af de luftforureningskomponenter, der stadig har et relativt højt niveau herhjemme (19). Vi har undersøgt om børn, der tidligt i barndommen har været udsat for et højt niveau af NO_2 og $PM_{2.5}$, har en øget risiko for at udvikle ADHD.

Metode

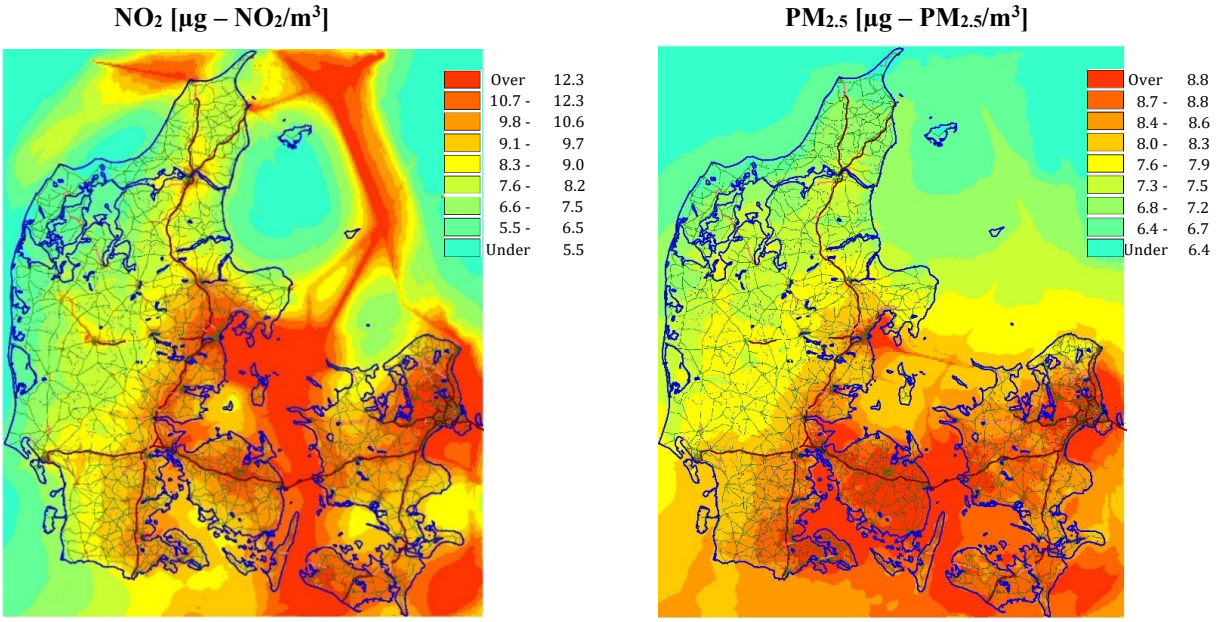
Studiedesign og studiepopulation

Studiet var designet som et kohortestudie og inkluderede 809.654 personer, som var født i Danmark fra den 1. januar 1992 til og med 31. december 2007. Kriterierne for at indgå i studiepopulationen var desuden, at personerne var bosiddende i Danmark på deres 5 års fødselsdag, og deres forældre skulle være født i Danmark. Herudover var det et kriterie, at deres mødre var bosat i Danmark 9 måneder før fødslen og under graviditeten.

Studiepopulationen blev identificeret ud fra det Centrale Personregister (CPR-registret). CPR-registret blev oprettet i Danmark i 1968 og indeholder informationer om f.eks. CPR-nummer, køn, fødselsdato, bopælsadresser fra fødslen og frem samt forældres CPR-numre. (20). Da hver person i Danmark har et unikt CPR-nummer, som fremgår i alle registre, er det muligt at sammenkæde oplysninger fra alle danske forskningsregistre. Når de danske registre anvendes til forskning er identificerbare oplysninger som CPR-numre og bopælsadresser anonymiserede.

Adressedata og luftforureningsniveauer

Fra CPR-registret indhentede vi desuden oplysninger om studiepopulationens adresser fra fødslen til deres 5 års fødselsdag. Hertil koblede vi informationer om geografiske koordinater fra Danmarks adresseregister, således at alle adresserne kunne kobles sammen med data om luftforureningsniveauer over Danmark i de, for hver person, relevante år.



Figur 1: Gennemsnitlige koncentrationer af NO_2 og $PM_{2.5}$ koncentrationer i Danmark i 2012.

Som et mål for luftforureningsniveauet for hver enkelt individ benyttede vi data med daglige niveauer af NO_2 og $PM_{2.5}$ over hele Danmark (figur 1) og beregnede gennemsnittet af NO_2 og $PM_{2.5}$ i de første 5 leveår. Niveauet af NO_2 og $PM_{2.5}$ for hver person var defineret enten på et kategorisk niveau, inddelt i kvintiler, eller på en kontinuert skala pr. 10 µg/m^3 stigning i NO_2 eller pr. 5 µg/m^3 stigning i $PM_{2.5}$.

ADHD diagnoser og karakteristika

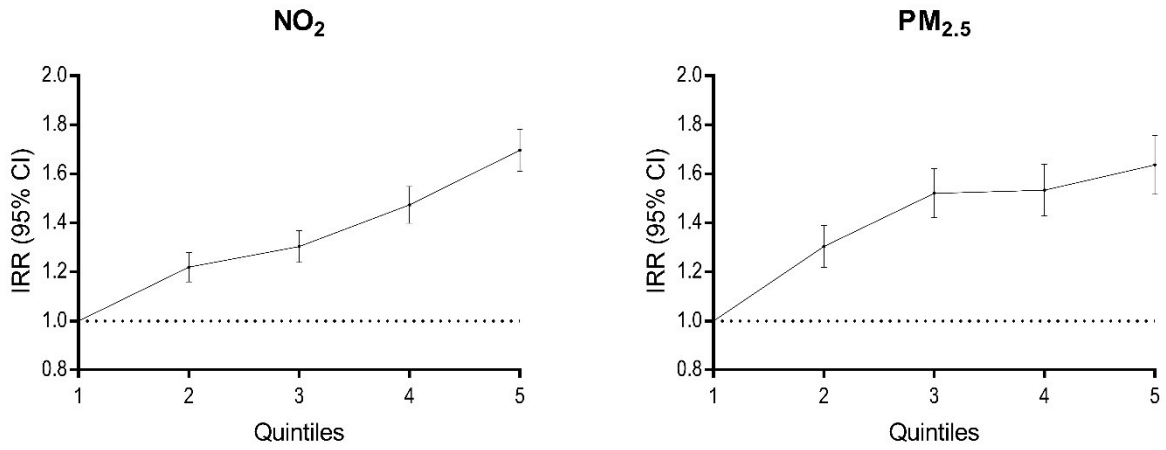
Oplysninger om ADHD diagnoser blandt individer i kohorten samt psykiatriske diagnoser blandt deres forældre blev indhentet fra det Psykiatriske Central Register (21) og Landspatientregistret (22).

I Danmark bliver alle ADHD diagnoser stillet af en psykiater, som har speciale i børne- og ungdomspsykiatri. Diagnosen er baseret på de retningslinjer, som er udstukket i WHO's 10. revision af den internationale klassifikation af sygdomme (ICD10) (kode F90x eller F98.8). I dette studie ekskluderede vi børn, som fik diagnosen før deres 5 års fødselsdag, fra kohorten, da validiteten af diagnoser givet før 5 års alderen kan være lavere, og kun få børn i Danmark får diagnosen før 5 års alderen (8).

Hvis forældrene havde fået en psykiatrisk diagnose baseret på ICD10 koderne F00-F99 eller ICD8 koderne 290-315 før barnet var født, blev den første dag med denne diagnose betragtet som diagnosedatoen. Herudover indhentede vi oplysninger om fødselsvægt, apgar score og gestationsalder fra Medicinsk Fødselsregister samt oplysninger om forældrenes socio-økonomiske status fra Danmarks Statistiks uddannelsesregister og fra indkomstregisteret.

Statistisk analyse

Data blev analyseret ved hjælp af overlevelsesanalyse (Poisson regression), hvor alle personer blev fulgt fra deres 5 års fødselsdag indtil første ADHD diagnose, død, udrejse fra Danmark eller afslutningen af studieperioden, som var 1. juli 2013. Vi justerede analyserne for alder, kalenderår, køn og forældrenes socio-økonomiske status (uddannelses- og indkomstniveau i året, hvor barnet blev født).



Figur 2: Effekten af NO_2 i forhold til ADHD fordelt på kvintiler og effekten af $PM_{2.5}$ i forhold til ADHD fordelt på kvintiler.

Herudover gennemførte vi en række sensitivitetsanalyser, justeret for forældrenes psykiatriske diagnoser, og obstetriske variable (apgar score, fødselsvgt og gestationsalder). Endelig analyserede vi data, hvor både NO_2 og $PM_{2.5}$ var i modellen på samme tid, således at effekten af NO_2 blev justeret for tilstedeværelsen af $PM_{2.5}$ og omvendt. I alle analyser behandlede vi alder og kalenderår som tidsafhængige variable og alle andre variable som tidsuafhængige variable.

Resultater

Studiepopulationen

Studiepopulationen bestod af 809.654 individer, hvoraf 19.045 personer (2,4 %) fik stillet en ADHD-diagnose i løbet af opfølgningstiden fra 1997 til 2013, og som omfattede en risikotid på 6.969.066 personår. Personerne i studiet blev fulgt i op til 16 år (middelværdi=8,6 år; standardafvigelse=4,6 år). For 4.272 personer (0,5 %) sluttede opfølgningen før studiets afslutning, enten pga. udrejse fra Danmark (0,4 %) eller pga. død eller forsvinding (0,1 %).

Analyser med én enkelt luftforurenings-komponent

Eksponeringsniveauet for hvert individ blev beregnet som gennemsnittet af det daglige niveau af NO_2 og $PM_{2.5}$ i de første 5 leveår. Studiepopulationens eksponeringsniveauer for NO_2 lå mellem 4,4 og 57,6 µg/m^3 og mellem 8,1 og 26,4 µg/m^3 for $PM_{2.5}$.

Vi fandt, at jo højere et gennemsnitligt eksponeringsniveau af NO_2 i de første 5 leveår, jo større var risikoen for at få en ADHD-diagnose. Personer, der lå inden for den øverste kvintil af NO_2, havde en 70 % større risiko for at få en ADHD diagnose (IRR: 1,70, 95 % CI: 1,61; 1,78), sammenlignet med personer, der lå i den laveste eksponeringskvintil. For $PM_{2.5}$, havde personer i den øverste kvintil en 63 % større risiko for at få en ADHD-diagnose (IRR: 1,63, 95 % CI: 1,52; 1,76), end personer i den laveste eksponeringskvintil.

I analyser, hvor NO_2 og $PM_{2.5}$ blev analyseret som et kontinuert mål, var risikoen for ADHD 35-42 % større pr. 10 µg/m^3 stigning i NO_2 og 40-62 % større pr. 5 µg/m^3 stigning i $PM_{2.5}$ (tabel 1). I alle analyser justerede vi for alder, kalenderår, køn og forældrenes socio-økonomiske status. Yderligere justeringer for forældrenes psykiatriske diagnoser og obstetriske variable ændrede ikke på resultatet.

I stratificerede analyser fandt vi, at effekten af NO_2 og $PM_{2.5}$ var konsistent på tværs af forskellige grupper, opdelt på hhv. fødeår, de fem regioner i Danmark og bopælens beliggenhed (urbaniseringsgrad) (tabel 2).

Tabel 1. Effekten af NO_2 pr 10 µg/m^3 stigning og effekten af $PM_{2.5}$ pr 5 µg/m^3 stigning i forhold til ADHD.	
	IRR[#] (95 % CI)
Pr. 10 µg/m^3 stigning i NO_2[€]	1,38 (1,35, 1,42)
Pr. 5 µg/m^3 stigning i $PM_{2.5}$[€]	1,51 (1,41, 1,62)

[€] Justeret for alder, kalenderår, køn og forældres uddannelses- og indkomstniveau

[#] IRR; Incidens rate ratio

Tabel 2. Effekten af NO_2 pr. 10 µg/m^3 stigning og effekten af $PM_{2.5}$ pr. 5 µg/m^3 stigning i forhold til ADHD stratificeret på fødeår, geografisk region og urbaniseringsgrad.		
	IRR (95 % CI)	**IRR (95 % CI)**
1992-1996	1,30 (1,25, 1,36)	1,32 (1,20, 1,45)
1997-2001	1,45 (1,38, 1,52)	1,54 (1,36, 1,75)
2002-2007	1,50 (1,40, 1,61)	2,28 (1,91, 2,72)
Urbaniseringsgrad		
Hovedstaden	1,13 (1,00, 1,28)	1,40 (1,16, 1,69)
Forstæder til hovedstaden	1,19 (1,08, 1,32)	1,15 (0,98, 1,34)
Kommuner med en by med > 100.000 indbyggere	1,24 (1,09, 1,42)	1,36 (1,16, 1,60)
Kommuner med en by med 10,000-100.000 indbyggere	1,27 (1,20, 1,35)	1,29 (1,17, 1,42)
Andre kommuner (største by med < 10.000 indbyggere)	1,78 (1,67, 1,91)	1,46 (1,33, 1,60)
Regioner		
Nordjylland	1,29 (1,14, 1,47)	1,71 (1,30, 2,26)
Midtjylland	1,27 (1,19, 1,36)	2,02 (1,74, 2,34)
Syddanmark	1,14 (1,04, 1,24)	1,66 (1,45, 1,91)
Hovedstaden[#]	1,14 (1,06, 1,22)	1,56 (1,36, 1,80)
Sjælland	1,43 (1,34, 1,54)	1,25 (1,08, 1,47)

[€] Justeret for alder, kalenderår, køn og forældres uddannelses- og indkomstniveau

[#] Eksklusiv Bornholm

Tabel 3. Effekten af NO_2 pr. 10 µg/m^3 stigning og effekten af $PM_{2.5}$ pr. 5 µg/m^3 stigning i forhold til ADHD,når der justeres for den anden komponent	
	IRR[#] (95 % CI)
Pr. 10 µg/m^3 stigning i NO_2[€]	1,35 (1,31, 1,39)
Pr. 5 µg/m^3 stigning i $PM_{2.5}$[€]	1,07 (0,98, 1,16)

[€] Justeret for alder, kalenderår, køn, forældres uddannelses- og indkomstniveau og den anden luftforureningskomponent

[#] IRR; Incidens rate ratio

Tabel 4. Effekten af NO_2 pr. 10 µg/m^3 stigning inden for hver kvintil af $PM_{2.5}$ og effekten af $PM_{2.5}$ pr. 5 µg/m^3 stigning inden for hver kvintil af NO_2.			
Effekten af NO_2 i forhold til risikoen for ADHD, inden for hver kvintil af $PM_{2.5}$		**Effekten af $PM_{2.5}$ i forhold til risikoen for ADHD, inden for hver kvintil af NO_2**	
$PM_{2.5}$ i kvintiler	**IRR[¥] (95 % CI)**	**NO_2 i kvintiler**	**IRR[¥] (95 % CI)**
5. kvintil (14,62 – 26,36 µg/m^3)	1,33 (1,26, 1,40)	5. kvintil (21,28 – 57,62 µg/m^3)	1,00 (0,88, 1,14)
4. kvintil (13,59 – 14,61 µg/m^3)	1,37 (1,29, 1,46)	4. kvintil (17,22 – 21,27 µg/m^3)	0,92 (0,81, 1,05)
3. kvintil (12,77 – 13,58 µg/m^3)	1,40 (1,31, 1,49)	3. kvintil (14,07 – 17,21 µg/m^3)	1,02 (0,89, 1,16)
2. kvintil (11,76 – 12,76 µg/m^3)	1,31 (1,20, 1,43)	2. kvintil (11,41 – 14,06 µg/m^3)	1,03 (0,89, 1,18)
1. kvintil (8,13 – 11,75 µg/m^3)	1,39 (1,20, 1,60)	1. kvintil (4,39 -11,4 µg/m^3)	1,43 (1,21, 1,70)

[€] Justeret for alder, køn, kalenderår, køn, mors og fars udannelses- og indkomstniveau

[¥] IRR; Incidens rate ratio

Analyser med to luftforureningskomponenter

Da luftforurening består af mange forskellige komponenter, som indgår i og interagerer med hinanden, er det vanskeligt at adskille de enkelte komponenters effekt. F.eks. er NO_2 en forløber for en række sekundære forureningskomponenter, inklusiv salpetersyre og dernæst nitrat, som indgår som en del af $PM_{2.5}$ (23).

I modellerne, hvor begge luftforureningskomponenter var inkluderet på samme tid, fandt vi, at risikoen for ADHD pr. 10 µg/m^3 stigning i NO_2 stort set var uændret, når der blev justeret for $PM_{2.5}$. Omvendt fandt vi at risikoen for ADHD pr. 5 µg/m^3 stigning i $PM_{2.5}$ var markant lavere, når der samtidig blev justeret for NO_2 (tabel 3).

For at undersøge om dette skyldtes interaktionen mellem de to komponenter testede vi dette i vores analyser og fandt en signifikant interaktion mellem NO_2 og $PM_{2.5}$ i associationen med ADHD (P=<0.00001). I analyser af effekten af $PM_{2.5}$ pr. 5 µg/m^3 stigning på tværs af kvintiler af NO_2 fandt vi kun en øget risiko ved det laveste niveau af NO_2. I modsætning hertil, fandt vi en robust effekt af NO_2, som øgede risikoen for ADHD inden for alle kvintiler af $PM_{2.5}$.

Diskussion og konklusion

I de senere årtier har regeringer, især i Europa og Nordamerika, indført grænseværdier for specifikke stoffer, som sammen med emissionskontrol har hjulpet til at få nedbragt luftforureningen i flere lande. I samme periode

ses imidlertid en stigning i luftforureningen i nogle asiatiske lande til niveauer, der ligger langt over, hvad der anbefales af WHO (40 µg/m^3 for NO_2 og 10 µg/m^3 for $PM_{2.5}$). Epidemiologiske studier fra den del af verden har fundet, at risikoen for at udvikle ADHD var højere blandt børn, der bliver eksponeret for ekstremt høj luftforurening i de tidlige leveår (24-26). I Danmark er kontrasten i den mængde forurening, som vi bliver udsat for, mere begrænset, idet forskellen mellem høje og lave niveauer af luftforurening er mindre, sammenlinget med i Asien. For at kunne kvantificere disse relative små forskelle i luftforureningen kræver det en betydelig kohorte og god kontrol af andre faktorer. Dette giver de danske registerdata en unik mulighed for.

I dette studie fandt vi, at børn, der var eksponerede for højere koncentrationer af NO_2 og $PM_{2.5}$ i de fem første leveår, havde en øget risiko for at udvikle ADHD sammenlignet med børn, der var udsat for lavere niveauer i den samme periode. Denne association kunne ikke forklares af andre faktorer som socio-økonomisk status, obstetriske faktorer og forældres psykiatriske diagnoser, og associationen var robust på tværs af fødeår, urbaniseringsgrad og geografisk region. Vi fandt dog også, at effekten af $PM_{2.5}$ blev væsentligt lavere, når vi justerede for NO_2, hvorimod effekten af NO_2 forblev uændret.

Konklusionen på dette studie er, at eksponering for luftforurening, især NO_2, i de tidlige leveår, kan være associeret med en øget risiko for at udvikle ADHD. Hvis denne sammenhæng er kausal, kan det have en vigtig forebyggende indvirkning på forekomsten af ADHD, hvis de nuværende tilladte maksimale niveauer af NO_2 og $PM_{2.5}$ i luften bliver sænket yderligere.

Acknowledgements

Tak til Aarhus Universitets Forskningsfond for finansiering af studiet og til Nordforsk, som har finansieret dele af projektet under NordicWelfAir projektet.

Yderligere information:
Malene Thygesen
e-mail: mthygesen@econ.au.dk

Referencer

1. WHO: World Health Organization. *Ambient air pollution*: Health imoacts https://www.who.int/airpollution/ambient/health-impacts/en/

2. Ellermann T, Nygaard J, Nøjgaard JK, Nordstrøm C, Brandt J, Christensen J, Ketzel M, Massling A, Bossi R, Frohn LM, Geels C, Jensen SS. *The Danish Air Quality Monitoring Programme. Annual Summary for 2018.* In. Aarhus University, DCE - Danish Centre for Environment and Energy: Aarhus University, Department of Environmental Science 2020: 83 pp.

3. Suades-Gonzalez E, Gascon M, Guxens M, Sunyer J. *Air Pollution and Neuro-psychological Development: A Review of the Latest Evidence.* Endocrinology 2015; 156(10): 3473-3482.

4. Block ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen JC, Cory-Slechta DA, Costa D, Diaz-Sanchez D, Dorman DC et al. *The outdoor air pollution and brain health work-shop.* Neurotoxicology 2012;33(5):972-984.

5. Calderon-Garciduenas L, Mora-Tiscareno A, Ontiveros E, Gomez-Garza G, Barragan-Mejia G, Broadway J, Chapman S, Valencia-Salazar G, Jewells V, Maronpot RR et al. *Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs.* Brain and Cogn 2008;68(2):117-127.

6. Brockmeyer S, D'Angiulli A. *How air pollution alters brain development: the role of neuroinflammation.* J. Transl Neurosci 2016; 7(1):24-30.

7. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis.* Amer J Psychiatry 2007;164(6):942-948.

8. Dalsgaard S, Thorsteinsson E, Trabjerg BB, Schullehner J, Plana-Ripoll O, Brikell I, Wimberley T, Thygesen M, Madsen KB, Timmerman A et al. *Incidence Rates and*

Cumulative Incidences of the Full Spectrum of Diagnosed Mental Disorders in Childhood and Adolescence. JAMA Psychiatry 2019.

9. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, Belliveau R, Bybjerg-Grauholm J, Bækved-Hansen M, Cerrato F et al. *Discovery Of The First Genome-Wide Significant Risk Loci For ADHD.* bioRxiv 2017.

10. Faraone SV, Larsson H. *Genetics of attention deficit hyperactivity disorder.* Mol Psychiatry 2018.

11. Brandt J, Christensen JH, Frohn LM, Zlatev Z. *Operational air pollution forecast modelling by using the THOR system.* Phys Chem Earth (B) 2001a, Vol. 26, No. 2:117-122.

12. Brandt J, Christensen JH, Frohn LM, Berkovicz R. *Operational air pollution forecast from regional scale to urban street scale. Part 1: system description.* Phys Chem Earth (B) 2001b, Vol. 26, No. 10:781-86.

13. Brandt J, Christensen JH, Frohn LM, Zlatev Z. *Operational air pollution forecast from regional scale to urban street scale. Part 2: performance evaluation.* Phys Chem Earth 2001c, Vol. 26/10: 825-830.

14. Brandt J, Christensen JH, Frohn LM, Berkowicz R. *Air pollution forecasting from regional to urban street scale—implementation and validation for two cities in Denmark.* Phys Chemistry Earth, Parts A/B/C 2003;28(8):335-344.

15. Brandt J, Christensen JH, Frohn LM, Palmgren F, Berkowicz R, Zlatev Z. *Operational air pollution forecasts from European to local scale.* Atmos Environ 2001, 35: S91-S98.

16. Brandt J, Silver JD, Frohn LM, Geels C, Gross A, Hansen AB, Hansen KM, Hedegaard GB, Skjøth CA, Villadsen H et al. *An integrated model study for Europe and North America using the Danish Eulerian Hemispheric Model with focus on intercontinental transport of air pollution.* Atmos Environment 2012, v.53:pp. 156-176.

17. Plejdrup MS, Nielsen O-K, Brandt J. *Spatial emission modelling for residential wood combustion in Denmark.* Atmos Environ 2016;144:389-396.

18. *WHO: Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide.* Report on a WHO Working Group 2003.

19. Hertel O, Brandt J, Ellermann T. *Udviklingen i luftforureningen i Danmark - myter, fakta og perspektiver.* Miljø og Sundhed 2016, 22. årgang(nr 1):21-24.

20. Pedersen CB, Gotzsche H, Moller JO, Mortensen PB. *The Danish Civil Registration System. A cohort of eight million persons.* Dai Med Bull 2006;53(4):441-49.

21. Mors O, Perto GP, Mortensen PB. *The Danish Psychiatric Central Research Register.* Scand J Public Health 2011; 39(7 Suppl):54-7.

22. Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. *The Danish National Patient Register.* Scand J Public Health 2011; 39(7 Suppl):30-33.

23. Kuprov R, Eatough DJ, Cruickshank T, Olson N, Cropper PM, Hansen JC. *Composition and secondary formation of fine particulate matter in the Salt Lake Valley: winter 2009.* J Air Waste Manag Assoc (1995) 2014;64(8):957-969.

24. Wang S, Zhang J, Zeng X, Zeng Y, Wang S, Chen S. *Association of traffic-related air pollution with children's neurobehavioral functions in Quanzhou, China.* Environ Health Perspect 2009;117(10):1612-18.

25. Min JY, Min KB. *Exposure to ambient PM<inf>10</inf> and NO<inf>2</inf> and the incidence of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood.* Environ Int 2017;99: 221-227.

26. Siddique S, Banerjee M, Ray MR, Lahiri T. *Attention-deficit hyperactivity disorder in children chronically exposed to high level of vehicular pollution.* Eur J Pediatr 2011;170(7): 923-29.

Har fødselsvægt betydning for infertilitet senere i livet?

Af Anne Bonde Thorsted[1], Jeanette Lauridsen[1], Birgit Bjerre Høyer[1], Linn Håkonsen Arendt[1], Bodil Hammer Bech[1], Gunnar Toft[2], Karin Sørig Hougaard[3,4], Jørn Olsen[1], Jens Peter Bonde[4,5] og Cecilia Høst Ramlau-Hansen[1]

Baggrund

Omkring 10-15% af alle danske par oplever infertilitet, og antallet af danskere, der modtager fertilitetsbehandling, er stigende (1-3). Man kender flere årsager til infertilitet, men i mindst en tredjedel af tilfældene kan der ikke påvises en specifik årsag trods grundig klinisk udredning (4). Nyere undersøgelser viser, at nedsat fostervækst kan påvirke udviklingen af kønsorganerne negativt og også skabe ubalance i produktionen af kvindelige og mandlige kønshormoner i ungdommen. En metaanalyse fandt, at nedsat vækst i fostertilstanden var forbundet med øget risiko for medfødte misdannelser i drenges kønsorganer (kryptorkisme (manglende nedsynkning af testiklen) og hypospadi (fejlplacering af urinrørets udmunding)) samt testikelkræft (5). En anden metaanalyse fandt, at drenge med lav fødselsvægt i forhold til svangerskabets varighed (”small for gestational age” (SGA)) havde en øget risiko for at have højere niveauer af det follikelstimulerende hormon (FSH), lavere niveauer af inhibin B, og et lavere testikelvolumen, når de nåede pubertetsalderen (6). Den samme metaanalyse konkluderede, at piger født SGA fik deres menstruation og indtrådte i puberteten 5-10 måneder tidligere end piger med normal fødselsvægt. Det er imidlertid kun sparsomt belyst, om påvirkning af fostervækst også har konsekvenser for reproduktivt helbred senere i livet og fx øger risikoen for infertilitet. Få epidemiologiske studier har undersøgt den mulige sammenhæng mellem fødselsvægt og infertilitet, og disse har rapporteret inkonsistente resultater (7-11).

[1] Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
[2] Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
[3] Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø
[4] Institut for Folkesundhed, Københavns Universitet
[5] Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Formål

Formålet med undersøgelsen var at undersøge sammenhængen mellem fødselsvægt i forhold til svangerskabets varighed og infertilitet i voksenalderen blandt mænd og kvinder i en dansk kohorte.

Materiale og metode

Deltagerne i vores undersøgelse var voksne døtre og sønner af mødre, som blev inviteret til at deltage i ’Lev sundt for to’-undersøgelsen under deres graviditet i perioden fra april 1984 til april 1987 i Odense og Aalborg (12). I alt deltog 11.980 gravide kvinder. Disse kvinder udfyldte et spørgeskema, som de som udgangspunkt fik udleveret af deres jordemødre i 36. graviditetsuge. Spørgeskemaet havde fokus på livsstil og andre sundhedsrelaterede forhold før og under kvindens graviditet.

Information om fødselsvægt og svangerskabets varighed blev indhentet fra kvindernes fødselsjournaler. Fødselsvægt i forhold til svangerskabets varighed var analysens uafhængige variabel og blev inddelt i følgende grupper: (i) en SGA-gruppe, der inkluderede individer med en fødselsvægt under 10-percentilen i en given svangerskabsuge, (ii) en ”appropriate for gestational age” (AGA)-gruppe, der inkluderede individer med en fødselsvægt mellem 10-percentilen og 90-percentilen i en given svangerskabsuge, og (iii) en ”large for gestational age” (LGA)-gruppe, der omfattede

individer med en fødselsvægt over 90-percentilen i en given svangerskabsuge. Vi fulgte op på deltagernes fertilitetsstatus fra deres 18-års fødselsdag og indtil december 2017 i Landspatientregisteret (LPR) og In Vitro Fertilisation (IVF) registret, baseret på information om infertilitetsdiagnoser og fertilitetsbehandlinger. Vi definerede infertilitet som dét at have fået en infertilitetsdiagnose og/eller fertilitetsbehandling. Deltagerne var mellem 30 og 33 år ved undersøgelsens afslutning.

Til at belyse sammenhængen mellem fødselsvægt for svangerskabsalder og infertilitet anvendte vi logistisk regression med 95 % konfidensintervaller (CI), da studiets udfald var binært (infertil eller fertil). I analyserne blev AGA-gruppen anvendt som referencegruppe, og associationsmålet var odds ratio (OR). Fra spørgeskemaerne havde vi information om potentielle confoundere, som vi inkluderede i de justerede analyser. Vi gennemførte også en subanalyse, hvor mandlige deltagere diagnosticeret med kryptorkisme eller hypospadi blev ekskluderet fra hovedanalysen. Det gjorde vi, fordi mænd født SGA har en øget risiko for kryptorkisme og hypospadi, og samtidig kan de to misdannelser i kønsorganerne øge risikoen for infertilitet i voksenalderen.

Tabel 1. Odds ratioer for infertilitet i forhold til fødselsvægt for svangerskabsalder blandt mænd og kvinder fra 'Lev sundt for to' fødselskohorten, Danmark, 1984-1987.

Kvinder								
Fødselsvægt for svangerskabsalder	**Ujusteret model (N=5.342)**				**Justeret model* (N=4.675)**			
	Total	**Infertile, (n, %)**	**OR**	**95 % CI**	**Total**	**Infertile, (n, %)**	**OR**	**95 % CI**
SGA	553	57 (10,3)	1,04	0,77-1,39	489	50 (10,2)	1,00	0,73-1,37
AGA	4.315	431 (10,0)	1,00	Reference	3.773	372 (9,9)	1,00	Reference
LGA	474	45 (9,5)	0,95	0,68-1,30	413	38 (9,2)	0,96	0,68-1,37
Mænd								
Fødselsvægt for svangerskabsalder	**Ujusteret model (N=5.594)**				**Justeret model* (N=4.852)**			
	Total	**Infertile, (n, %)**	**OR**	**95 % CI**	**Total**	**Infertile, (n, %)**	**OR**	**95 % CI**
SGA	586	48 (8,2)	1,48	1,07-2,04	492	41 (8,3)	1,55	1,09-2,21
AGA	4.515	257 (5,7)	1,00	Reference	3.929	224 (5,7)	1,00	Reference
LGA	493	27 (5,5)	0,96	0,64-1,44	431	23 (5,3)	0,90	0,57-1,41

Forkortelser: BMI, body mass index; n, number; SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; LGA, large for gestational age; OR, odds ratio; CI, konfidensinterval
*Justeret for mors alder, forældres beskæftigelsesniveau, mors samlivsstatus, mors ryge- og alkoholforbrug, mors BMI før graviditet og mors paritet

Tabel 2. Odds ratioer for infertilitet i forhold til fødselsvægt for svangerskabssalder blandt mænd fra 'Lev sundt for to' fødselskohorten, Danmark, 1984-1987, eksklusion af mænd med hypospadi eller kryptorkisme.

Mænd								
Fødselsvægt for svangerskabs-alder	**Ujusteret model (N=5.414)**				**Justeret model* (N=4.692)**			
	Total	**Infertile, (n, %)**	**OR**	**95 % CI**	**Total**	**Infertile, (n, %)**	**OR**	**95 % CI**
SGA	558	40 (7,2)	1,28	0,91-1,82	466	34 (7,3)	1,37	0,93-2,01
AGA	4.379	248 (5,7)	1,00	Reference	3.811	215 (5,6)	1,00	Reference
LGA	477	25 (5,3)	0,92	0,60-1,41	415	21 (5,0)	0,85	0,53-1,36

Forkortelser: BMI, body mass index; n, number; SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; LGA, large for gestational age; OR, odds ratio; CI, konfidensinterval
*Justeret for mors alder, forældres beskæftigelsesniveau, mors samlivsstatus, mors ryge- og alkoholforbrug, mors BMI før graviditet og mors paritet

Resultater

Den endelige studiepopulation bestod af 5.342 kvinder og 5.594 mænd, som blev fulgt indtil d. 31. december 2017 (98% af den oprindelige fødselskohorte). I alt blev 533 (10,0 %) af kvinderne og 332 (5,9 %) af mændene kategoriseret som infertile i løbet af follow-up perioden. Tabel 1 viser odds ratioer for infertilitet i forhold til fødselsvægt for svangerskabsalder opdelt på køn. Mænd født SGA havde 55 % højere risiko for at være infertile (justeret OR=1,55, 95 % CI: 1,09-2,21) sammenlignet med mænd født AGA. I vores subanalyse ekskluderede vi mænd med hypospadi eller kryptorkisme (n=180, 3,2 %). Mænd født SGA havde fortsat en øget risiko for infertilitet sammenlignet med mænd født AGA, selvom sammenhængen blev mindre tydelig (justeret OR=1,37, 95 % CI: 0,93–2,01) (Tabel 2). Der blev ikke fundet sammenhæng mellem SGA og infertilitet blandt kvinder (justeret OR=1,00, 95 % CI: 0,73-1,37). Resultaterne var stort set ens i ujusterede og justerede analyser.

Konklusion

Overordnet set viser undersøgelsen, at dét at være født med lav fødselsvægt i forhold til svangerskabets varighed er associeret med en øget risiko for infertilitet blandt mænd. De to medfødte misdannelser i kønsorganerne, hypospadi og kryptorkisme, kan forklare en del af den fundne sammenhæng. Hos kvinder blev der ikke fundet sammenhæng mellem lav fødselsvægt i forhold til svangerskabets varighed og infertilitet.

Yderligere information:
Anne Thorsted
e-mail: anne-t@hotmail.com

Referencer

1. Nielsen HS, Schmidt L, Andersen AN, Petersen KB, Gyrd-Hansen D, Jensen TK, m.fl. *Forebyggelse af nedsat frugtbarhed. 2016.*

2. Statens Serum Institut. *Assisteret Reproduktion 2013.* 2013.

3. Sundhedsdatastyrelsen. *Assisteret reproduktion 2016.* 2016.

4. Lindsay TJ, Vitrikas KR. *Evaluation and treatment of infertility.* Am Fam Physician 2015;91(5):308-14.

5. Main KM, Jensen RB, Asklund C, Hoi-Hansen CE, Skakkebaek NE. *Low birth weight and male reproductive function.* Horm Res 2006;65 Suppl 3:116-22.

6. Ibanez L, de Zegher F. *Puberty after prenatal growth restraint.* Horm Res 2006;65 Suppl 3:112-5.

7. deKeyser N, Josefsson A, Bladh M, Carstensen J, Finnstrom O, Sydsjo G. *Premature birth and low birthweight are associated with a lower rate of reproduction in adulthood: a Swedish population-based registry study.* Hum Reprod 2012;27(4):1170-8.

8. Ekholm K, Carstensen J, Finnstrom O, Sydsjo G. *The probability of giving birth among women who were born preterm or with impaired fetal growth: a Swedish population-based registry study.* Am J Epidemiol 2005; 161(8):25-33.

9. Vikstrom J, Hammar M, Josefsson A, Bladh M, Sydsjo G. *Birth characteristics in a clinical sample of women seeking infertility treatment: a case-control study.* BMJ Open 2014;4(3): e004197.

10. Meas T, Deghmoun S, Levy-Marchal C, Bouyer J. *Fertility is not altered in young adults born small for gestational age.* Hum Reprod 2010;25(9):2354-9.

11. Liffner S, Hammar M, Bladh M, Nedstrand E, Martinez HR, Sydsjo G. *Men becoming fathers by intracytoplasmic sperm injection were more often born small for gestational age.* Asian J Androl 2017;19(1):103-6.

12. Olsen J, Frische G, Poulsen AO, Kirchheiner H. *Changing smoking, drinking, and eating behaviour among pregnant women in Denmark. Evaluation of a health campaign in a local region.* Scand J Soc Med 1989;17(4): 277-80.

Luftforurening og sundhed

Er en ny udgivelse i Miljøbiblioteket skrevet af forskere på Institut for Miljøvidenskab på Aarhus Universitet. Målet med bogen er klart defineret i forordet, nemlig at give læserne et nuanceret billede af de problemer, herunder helbredsmæssige, som luftforureningen fortsat giver anledning til.

Endvidere at belyse spørgsmål som hvilken luftforurening er mest skadelig, hvad er kilderne til luftforurening og hvor meget stammer fra danske kilder?. Er det lykkedes at nedsætte luftforureningen, og hvad kan man selv gøre for at nedsætte udsættelsen.

En omfattende opgave tænker man umiddelbart. Men lykkes det så at formidle svar på alle disse spørgsmål? Ja, det må man sige. Efter at have læst de seks velskrevne kapitler med uddybende temaer sidst i kapitlerne er man godt opdateret.

Bogen er på 120 sider, så her kan kun blive tale om enkelte nedslag,

Her skal blot nævnes beskrivelsen af, hvordan befolkningens eksponering for luftforurening bestemmes, beregningerne af luftforureningens bidrag til negative helbredseffekter, herunder for tidlige dødsfald, og danske og udenlandske kilders bidrag til luftforureningen. Når man har læst de afsnit, forstår man, hvordan forskerne kommer frem til, at 28 % af de for tidlige dødsfald skyldes forurening fra danske kilder, mens de resterende 72 % skyldes udenlandske kilder.

Bogen formidler et omfattende stof i et letforståeligt sprog, så jeg kan roligt sige læs den, nyd den og bliv klog på luftforureningen i Danmark.

Hilde Balling

Luftforurening og sundhed, Miljøbiblioteket . Aarhus Universitetsforlag pris kr. 99,95.

https://unipress.dk/udgivelser/l/luftforurening-og-sundhed/

’Våd’ indeluft – godt eller skidt for indeklimaet?

Af Peder Wolkoff, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA)

Selvom indeluftens fugtighed har en gavnlig indflydelse på luftkvaliteten i kontorlignende miljøer, er den en vigtig men overset parameter for indeklimaet. Denne gennemgang af de seneste forskningsresultater, der belyser, hvordan indeluftens fugtighed påvirker indeklimaet, viser, at kontrol af luftfugtigheden bør indgå som ligeværdig parameter i samspil med rumtemperaturen og ventilationen for at opnå bedst mulige optimale betingelser for et godt indeklima.

Baggrund/Intro

Antallet af klager over dårlig luftkvalitet (’tør luft’ og ’stillestående luft’) og forekomsten af en række symptomer (Tabel 1) er stort set uændret gennem de seneste årtier Dette til trods for, at man nu bruger moderne teknologi som lav-emitterende byggematerialer og passende ventilation i kontormiljøerne. Oplevet ’tør luft’, ’tørre øjne’ og ’træthed’ er blandt top-tre klager over og symptomer på dårligt indeklima (indemiljø), der er rapporteret i en lang række internationale spørgeskemaundersøgelser (1). Derudover peger undersøgelser på, at dårligt indeklima påvirker de ansattes produktivitet negativt både i kontorlignende miljøer og på skoler (2). På det seneste er indeklimatiske parametre, herunder tør indeluft også blevet vurderet i forhold til øget smitterisiko for fx influenzavirus (3).

Det er derfor underligt, at fugtigheden i indeluften ikke indgår som en essentiel parameter for indeklimaet og ikke indgår på lige fod med rumtemperaturen og ventilationen i kontrol af indeluftens kvalitet og klima. Dette til trods for at både dyreforsøg, interventionsundersøgelser og kliniske forsøg har vist gavnlige effekter i indeklimaet ved at øge den relative luftfugtighed i vinterhalvåret (4;5).

Historisk set har der været alvorlige teknisk-hygiejniske problemer med industriel befugtning; problemer der i dag er løst med moderne befugtningsteknik. En anden betydelig hindring for at ligestille indeluftens fugtighed med rumtemperaturen og ventilationen har været paradigmet om den optimale luftkvalitet, hvor indeluften skulle være ’kølig og tør’ (6). Ifølge sagens natur har dette intet med sundhed i indeklimaet at gøre, idet paradigmet er baseret på testpanelers øjebliksvurderinger af luftkvaliteten (påvirkning af lugtesansen) fra emissionen af VOC’er fra byggematerialer, der blev udsat for forskellige kombinationer af temperaturer og relative fugtigheder. En tredje, men vigtig hindring, har været den unuancerede skelnen mellem fugtskader (skimmelsvamp/mug), som skyldes høj vandaktivitet i bygningskonstruktioner/ materialer, og indeluftens indhold af fugt (vand). Her er det vigtigt at have for øje, at selvfølgelig kan en høj relativ luftfugtighed (RH> 60 %) øge vandaktiviteten på konstruktioner og tekstiloverflader og initiere mikrobiel vækst på kolde overflader i forbindelse med lavt luftskifte (og utilstrækkelig lufthastighed).

Tabel 1 Oftest forekommende klager og symptomer i indeklimaet

- Tør luft og stillestående luft (luftkvaliteten)
- Irritation/svien i øjne, næse og svælg (sundhed)
- Trætte øjne (sundhed)
- Træthed og hovedpine (sundhed)

Fugtens betydning i indeluften

En gennemgang af litteraturen viser, at indeluftens fugtighed har indflydelse på en række vigtige parametre i indeklimaet, hvilket kan påvirke den oplevede luftkvalitet, herunder VOC’er og partikler, øjets tårefilm, luftvejene, stemmebåndet, stress og influenzavirus - deres

overlevelse og spredning. Disse forhold gennemgås nedenfor.

Luftkvaliteten

Fugtigheden påvirker luftkvaliteten, da emissionen af VOC'er fra materialer varierer alt efter luftfugtigheden. Især kan emissionen af de polære VOC'er stige (5). Ændringen har ikke større sundhedsmæssig betydning, men den kan ændre den umiddelbart oplevede luftkvalitet. Det er dog som regel uforudsigeligt, bortset fra formaldehyd, hvis afgasning fra træmaterialer stiger med øget relativ fugtighed.

Støvpartiklers koncentration og bevægelse (dynamik) påvirkes af luftfugtigheden i rummet. Partiklernes deponering på overflader og genophvirvling fra gulve afhænger både af deres størrelse og de fysisk-kemiske egenskaber i og på partiklerne og på overfladernes ruhed (fx blød versus hård overflade); sammen med en lang række fysisk-kemiske egenskaber med luftens fugtighed som en af faktorerne. Viden om partiklers dynamik i indemiljøet er kompleks og langtfra belyst tilstrækkeligt til en generalisering. Enkelte laboratorieforsøg peger på, at fine partikler deponeres mere effektivt ved lav fugtighed, mens genophvirvlingen af større partikler fra visse overflader er større ved en højere luftfugtighed (5). Ultrasonisk befugtning har vist, at op til 40-50 % af partiklerne på 20-1000 nm deponeres ved 40-50 % relativ luftfugtighed (7). Deponeringen er muligvis større, idet vandets indhold af salte har betydning for den totale partikelkoncentration.

Effekter på øjne ved lav fugtighed

Epidemiologiske interventionsstudier om effekten af at hæve indeluftens fugtighed fra lav fugtighed i kontormiljøer har vist en reduktion i klager over øjensymptomer (8;9). Ved udsættelse for lav fugtighed fører udtørring af øjets tårefilm til hyperosmolaritet i tårefilmen, inflammatoriske reaktioner og initierer irritationssymptomer (8;9). Dette er bekræftet både i eksperimentelle undersøgelser på dyr og i kliniske undersøgelser (9). Kliniske undersøgelser har blandt andet vist, at tårefilmen hos raske personer hurtigt bliver destabiliseret ved lav relativ fugtighed og ligner den, man ser hos patienter med øjensygdommen 'tørre øjne'. Desuden peger flere undersøgelser på, at en ustabil tårefilm er mere sårbar over for andre miljøpåvirkninger, fx partikler fra trafik (9), samtidig med at en lang række andre arbejdsrelaterede faktorer yderligere destabiliserer tårefilmens kvalitet og derved øger risikoen for øjensymptomer (9;10). Ud over udsættelse for lav fugtighed og miljøpåvirkninger vil visuelt krævende kognitivt arbejde yderligere forværre stabiliteten af tårefilmen.

Effekter på luftvejene

Epidemiologiske interventionsstudier har vist, at øget fugtighed i kontormiljøer mindskede klager over irritationssymptomer i næse og svælg samtidig med at klager over 'tør og stille stående luft' faldt (5). Luftvejenes evne til at selvrense (mucociliary clearance) falder markant ved udsættelse for tør luft hos ældre personer. Udtørringen i slimhinderne øger overfladens osmolaritet, som kan flyttes dybere ned i luftvejene. Det kan resultere i øget afgivelse af inflammatoriske mediatorer (3;8;11) og derved hævelse (swelling) i næsehulen og de øvre luftveje samtidig med en reduktion af selvrenseevnen.

Effekter på stemmebånd

Udtørring af strubehovedet primært ved oral indånding af tør luft kan påvirke en række stemmemæssige parametre som samlet forværrer stemmens kvalitet (12). Stemmeproduktion påvirkes generelt både hos yngre og ældre personer, og en befugtning har vist gavnlige effekter. Dog har udsættelse for ekstra høj befugtning af uforklarlige årsager også negative effekter på stemmeproduktionen, for citationer, se (5).

Stress

Intuitivt kan man sagtens forestille sig, at ofte forekommende irritation af slimhinder i øjne, næse og svælg kan bidrage negativt til

stressniveauet. Dette er netop påvist hos kontorpersonale, hvor sænkning af variabiliteten i hjerterytmen blev anvendt som proxymål for øget stressniveau. Variabiliteten var 25 % højere blandt personale, der arbejdede i 40-60 % relativ fugtighed i forhold til dem, der for det meste opholdt sig i et mere tørt indemiljø med en relativ fugtighed på under 30 % (13). Forfatterne konkluderer, at den optimale relative fugtighed i kontormiljøet er 45 %. En direkte årsag-virknings mekanisme mangler dog at blive opklaret.

Arbejdsproduktivitet

Både irritationssymptomer og træthed i øjnene er blandt de tre hyppigste klager i utallige spørgeskemaundersøgelser vedrørende kontormiljøer (9), og rapporteret tørre øjne er generelt associeret med træthed i øjnene (14). Intensivt kognitivt skærmarbejde vil alt andet lige forstærke effekten, ligesom andre miljøpåvirkninger som for eksempel eksponering for partikler fra forbrændingsprocesser (trafik) kan (9). Derfor er det vigtigt med en intakt og stabil tårefilm for at fastholde optimale betingelser for sunde øjne og arbejdsrelateret produktivitet i kontormiljøet, især blandt seniorer.

Infektioner

Det er kendt, at infektioner med influenzavirus oftere forekommer i vintermånederne, hvor luften generelt er kold og mere tør. Bioaerosolers og viruspartiklers overlevelse, transmission (transport) og infektivitet afhænger også af luftens fugtighed (11).

Mange epidemiologiske interventionsundersøgelser i kontormiljøer har vist en lavere klageprocent over slimhindeirritation i øjne og luftveje ved en øgning af indeluftens fugtighed fra lav relativ fugtighed (5). Ydermere har flere interventionsundersøgelser vist en reduktion i respiratoriske sygdomme ved øgning af luftens fugtighed. Det er blandt andet vist i børnehaveklasser, hvor en intervention med øgning af luftens fugtighed i klasserum i forhold til ikkebefugtede klasserum viste en signifikant reduktion i total influenzavirus og samtidigt en lavere fraværsprocent blandt børn, der opholdt sig i de befugtede klasserum (15). Interventionen demonstrerer, hvordan en ikkefarmaceutisk behandling har markant positiv virkning på smitterisiko. Samtidig har modelberegninger vist, at kold og tør luft favoriserer overlevelsen af influenzavirus i modsætning til varm og fugtig luft, se (5).

Tilsvarende har en række dyre- og modelstudier påvist, at kold og tør luft favoriserer viruspartiklers overlevelse og evne til at transporteres i luften. Disse observationer skal dog tages med et vist forbehold, idet de mekanistiske forhold er komplicerede og stadigvæk langtfra belyst tilstrækkeligt. Derudover kan resultaterne fra dyreforsøg ikke nødvendigvis overføres direkte til mennesker. Et væsentligt element i den samlede risikovurdering er luftfugtighedens betydning for luftvejenes forsvarsmekanismer ved viralt angreb, herunder den markant reducerede selvrensemekanisme ved udsættelse for tør luft, især blandt ældre (8, 11).

Positive effekter ved øgning af luftens fugtighed fra lav relativ fugtighed på under 30 %

- Koncentrationen af partikler i luften falder på grund af højere deponering af partikler på overflader, se (8).
- Genophvirvling af deponerede partikler fra visse overflader kan være lavere ved forhøjet fugtighed, se (8).
- Re-emission af inhalerbare mikrobiologiske partikler fra fugtskadede materialeoverflader mindskes.
- Oplevet tør luft mindskes, og det gælder sandsynligvis også klager over stillestående luft, især for ældre personer, se (8).
- Stabiliteten af øjets tårefilm forbedres og mindsker sandsynligheden for tørre og trætte øjne, især for ældre personer, se (9).
- Luftvejenes selvrenseevne stiger (øget mucociliary clearance), hvilket giver mere robuste luftveje, især blandt ældre personer, se (3;8;11;16).

- En vis sandsynlighed for at oplevet og målbar stress mindskes i kontormiljøer (13).
- Arbejdsproduktiviten stiger, idet bl.a. tørre øjne og dermed træthed i øjet mindskes (9).
- Overlevelse og transportevne mindskes for en lang række influenzavirus (3;8;11;16).

Negative effekter ved øgning af luftens fugtighed fra lav relativ fugtighed på under 30 %

- Den umiddelbart oplevede luftkvalitet kan ændres ved at materialeoverfladers emission af visse VOC'er kan forskydes til fordel for nogle med en anden lugtprofil, der i nogle tilfælde umiddelbart kan opleves mindre acceptabel.
- Der er risiko for mikrobiologisk vækst på kolde (ikke velisolerede) og utilstrækkeligt ventilerede overflader. Den risiko stiger betydeligt ved relative fugtigheder på over 60-65 %.

Afslutning-konklusion

Indeluftens fugtighed i indeklimaet er tilsidesat. Det er et problem, da indeklimaet er en ligeværdig medspiller i kontrol og styring af luftkvaliteten, til trods for at befugtningens indflydelse på luftkvaliteten og sundheden blev diskuteret allerede tilbage i 1937 (17). Der foreligger ikke studier, der sammenligner de relative effekter af de indeklimatiske parametre - samspillet mellem ventilation, tilstrækkelig befugtning af indeluften og rumtemperaturen. Sidenhen har utallige interventions- og dyreforsøg og kliniske undersøgelser belyst de gavnlige effekter, for eksempel beskrevet i (4;5;8).

Kontrol af luftfugtigheden bør derfor indgå som ligeværdig parameter integreret med rumtemperaturen og ventilationen - ikke kun i kontormiljøet, men også i institutioner og boliger - med henblik på at opnå de optimale betingelser for kvaliteten af indeluften ud fra en komfort-, trivsels og sundhedsmæssig synsvinkel.

Yderligere information:
Peder Wolkoff
e-mail: PWO@nfa.dk

Referencer

1. Bluyssen PM, Roda C, Mandin C, Fossati S, Carrer P, de Kluizenaar Y, et al. Self-reported health and comfort in 'modern' office buildings: first results from the European OFFICAIR study. Indoor Air 2016;26:298-317.

2. Wyon DP. The effects of indoor air quality on performance and productivity. Indoor Air 2004;14(Suppl. 7):92-101.

3. Dietz L, Horve FP, Coll DA, Fretz M, Eisen JA, van Den Wymelenberg K. 2019 novel Coronavirus (COVID-19) pandemic: Built environment considerations to reduce transmission. mSystems 2020;5:e00245-20.

4. Arundel AV, Sterling EM, Biggin JH, Sterling TD. Indirect health effects of relative humidity in indoor environments. Environ Health Perspec 1986;65:351-61.

5. Wolkoff P. Indoor air humidity, air quality, and health - An overview. Int J Hyg Environ Health 2018;221:376-90.

6. Fanger PO. Indoor air quality in the 21st century: Search for excellence. Indoor Air 2000;10:68-73.

7. Feng Z, Zhou X, Xu S, Ding J, Cao S-J. Impacts of humidification process on indoor thermal comfort and air quality using portable ultrasonic humidifier. Build Environ 2018;133: 62-72.

8. Wolkoff P. The mystery of dry indoor air - An overview. Environ Int 2018;121:1058-65.

9. Wolkoff P. Dry eye symptoms in offices and deteriorated work performance - A perspective. Build Environ 2020;172: 106704.

10. Wolkoff P. External eye symptoms in indoor environments. Indoor Air 2017;27:246-60.

11. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. Annu Rev Virol 2020;7:2.1-2.19.

12. Alves M, Krüger E, Pillay B, van Lierde K, van der Linde J. The effect of hydration on voice quality in adults: A systematic review. J Voice 2019;33:125.e13-125.e28.

13. Razjouyan J, DeBakey E, Lee H, Gilligan B, Lindberg C, Nguyen H, et al. Wellbuilt for wellbeing: Controlling relative humidity in the workplace matters for our health. Indoor Air 2020;30:167-79.

14. Koh S. Mechanisms of visual disturbance in dry eye. Cornea 2016;35 Suppl 1:S83-S88.

15. Reiman JM, Das B, Sindberg GM, Urban MD, Hammerlund MEM, Lee HB, et al. Humidity as a non-pharmaceutical intervention for influenza A. PLos ONE 2018;13:e0204337:1-15.

16. Lauc G, Markotic A, Gornik I, Primorac D. Fighting COVID-19 with water. J Global Health 2020;10(1: 010344).

17. Yaglou CP. Physical and physiological principles of air conditioning. Part II. JAMA 1937;109:945-50.

Lange arbejdstider, helbred, risiko for ulykker og tidlig død blandt danske lønmodtagere

Af Heidi Vendelbo Eichhorn Andersen, Anne Helene Garde og Ann Dyreborg Larsen, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

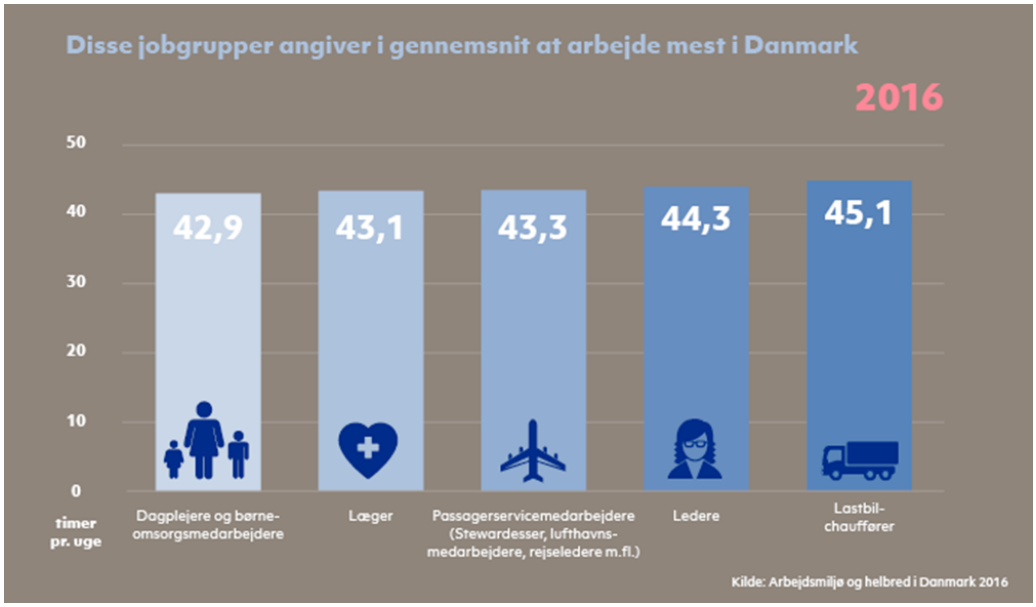
Jobgrupper med lange ugentlige arbejdstider

EU's Arbejdstidsdirektiv angiver, at den gennemsnitlige arbejdstid i løbet af en syv-dagesperiode ikke bør overstige 48 timer, inklusiv overarbejde. Direktivet indeholder minimumsforskrifter for sikkerhed og sundhed i forbindelse med tilrettelæggelse af arbejdstid (1).

Lange arbejdstider er ofte defineret inden for forskningen som: at have mere end 40 arbejdstimer om ugen (2). Jobgrupper, der i gennemsnit arbejder mere end 40 timer om ugen er: 1) lastbilchauffører, 2) ledere, 3) læger, 4) dagplejere og børneomsorgsmedarbejdere, 5) militærpersonale (4). Herunder i Figur 1 ses den gennemsnitlige ugentlig arbejdstid fordelt på de jobgrupper, der arbejder mest.

Danske lønmodtagere har ikke en øget risiko for ulykker, tidlig død eller dårlig helbred

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA) har i et repræsentativt udsnit af den arbejdende befolkning undersøgt, hvad lange arbejdstider på mere end 40 eller 48 timer ugentligt betyder for de danske lønmodtageres helbred og risiko for ulykker. Forskerne bag undersøgelserne fandt, at lange ugentlige arbejdstider – i det omfang de ses i danske data - ikke øger risikoen for ulykker. Ulykker er her målt som ulykker registreret på traumecentre, skadestuer, eller som dødsårsag (3). Forskerne undersøgte også iskæmisk hjertesygdom (sygdomme i hjertet, der skyldes forsnævring af de årer, der forsyner hjertet med blod), og brug af blodtryksænkende medicin.



Figur 1. Den gennemsnitlige ugentlige arbejdstid fordelt på de jobgrupper, der arbejder mest (NFA).

Metoden bag de danske undersøgelser

NFA har i samarbejde med en række andre forskere, anvendt data, omkring danskernes arbejdstid, gennem den danske Arbejdskraftundersøgelse (AKU). AKU er Danmarks største spørgeskemaundersøgelse, som bliver foretaget af Danmarks Statistik (DST) hvert år, hvor ca. 75.000 danskere i alderen 15-74 år inviteres til at deltage. I AKU bliver der spurgt til lønmodtagernes arbejdsforhold, herunder deres arbejdstid (6).

Arbejdstidsdata trukket fra AKU blev i de danske studier koblet til CPR- registret (CPR), DSTs Arbejdsklassifikationsmodul (AKM), Landspatientregistret (LPR), Dødsårsagsregistret (DÅR), og Lægemiddelregistret(LMR). I CPR- registret blev der bl.a. trukket antallet af dødstilfælde, og køn og alder på deltagerne i undersøgelserne. Deltagerne var mellem 20-60 år med minimum 32 timers ugentlig arbejdstid. Forskerne har valgt et minimum arbejdstid på 32 timer om ugen, da mindre arbejdstid kan være et udtryk for dårligt helbred (7). I AKM blev der trukket data om deltageres socioøkonomiske status, erhverv og brancher, og i LPR blev der bl.a. trukket data for deltagere diagnosticeret med stroke eller hjertekarsygdom. I DÅR blev der trukket information om årsag til dødstilfælde blandt deltagerne, og i LMR, information om hvor mange deltagere som bruger

Her fandt man overordnet set ikke en øget risiko for hjerte-kar-sygdomme ved lange arbejdstider (2). Desuden blev der undersøgt, om lange arbejdstider øger risikoen for tidlig død, målt ud fra registrerede dødstilfælde i CPR-registret (4) og stroke (blodpropper eller blødning i hjernen) målt ud fra klinisk behandling af stroke på hospitaler eller dødstilfælde pga. stroke (5). Her fandt man overordnet set heller ingen øget risiko for dårligt helbred eller tidlig død ved arbejdstider over 40 timer om ugen, når man undersøgte det hos en stor gruppe personer, som vurderes at være repræsentativ for den arbejdende danske befolkning.

Ud fra de danske forskningsresultater er der på nuværende tidspunkt ikke et forskningsmæssigt argument for, at den maksimale grænse på 48 timer for en ugentlig arbejdstid bør reduceres (4).

Sårbare grupper ser ud til at være særlig udsatte

Med afsæt i de præsenterede danske resultater kan man dog ikke afvise, at lange arbejdstider øger risikoen for iskæmisk hjertesygdom, og for stroke. Selvom resultaterne overordnet set ikke viser sammenhæng mellem arbejdstiden og disse udfald, så så forskerne dog en sammenhæng, når de opdelte stroke på blodpropper i hjernen og hjerneblødninger. Ved denne opdeling blev der fundet en risiko for hjerneblødninger ved lange arbejdstider på 41 timer ugentligt eller mere. Når man opdelte i grupper baseret på uddannelsesniveau, sås en højere risiko for iskæmisk hjertesygdom for personer med lav uddannelse, som samtidig arbejdede mere end 48 timer om ugen, når der sammenlignes med grupper med længere uddannelsesniveauer og samme arbejdstid (2).

En del af forklaringen på, hvorfor forskerne overordnet set ikke fandt en øget risiko for iskæmisk hjertesygdom og stroke, kan være, at de lønmodtagere, som har lange arbejdstider i Danmark, har disse lange arbejdstider, fordi de er sunde og raske individer, og de derfor har større overskud til at arbejde længere tid. Hvorimod personer, som af den ene eller anden

årsag måske er mere sårbare, kan have kortere arbejdsuger, som en tilpasning til deres sårbarhed. Forklaringerne kan være mange, men det understreger blot behovet for at se nærmere på sårbare grupper i befolkningen med lange ugentlige arbejdstider, da det tyder på, at de udgør en særlig risikogruppe(6).

Tidligere forskning har fundet øget risici ved lange arbejdstider

Tidligere studier har fundet en øget risiko for ulykker (7) og en øget risiko for tidlig død ved lange arbejdstider på mere end 55 arbejdstimer om ugen blandt mænd (8). Resultater, som altså ikke kan genfindes i de danske studier, når der ses på 48 eller flere arbejdstimer ugentligt. En metaanalyse af Kivimaki et. al. 2015 viser, at lønmodtagere, som har 55 timer ugentligt eller mere, har 33 % øget risiko for stroke og 13 % øget risiko for hjerte-kar-sygdomme (9). I Danmark er det dog relativt få (2,6 %), som arbejder mere end 55 timer om ugen (6), hvilket gør det svært at lave undersøgelser for denne gruppe alene. Det lave antal af danskere, som arbejder mere end 55 om ugen, kan derfor være en del af forklaringerne for, at man ikke ser nogen øget risiko for iskæmisk hjertesygdom og stroke for danske lønmodtagere med lange arbejdstider, mens internationale studier finder sammenhænge, fordi der i andre lande er flere, der har meget lange arbejdstider.

Mulige mekanismerne bag lange arbejdstider, helbred og ulykker

Det diskuteres, hvilke mekanismer, der kan ligge bag arbejdstid og risiko for ulykker, stroke, hjerte-kar-sygdomme og tidlig død. Debatten går bl.a. på, at forstyrrelser i kroppens døgnrytmer, dårlig kost, nedsat fysisk aktivitet, rygning og utilstrækkelig søvn blandt personer, som har lange arbejdstider formentlig kan være nogle af de mekanismer, som kan forklare en sammenhæng. Særligt søvn har været i fokus, da lange ugentlige arbejdstider er forbundet med manglende søvn, søvnproblemer (10), og træthed (11). Tidligere studier har desuden fundet, at kort søvn og træthed er forbundet med ulykker (12), forhøjet blodtryk (13), hjerte-kar-sygdomme og dødsfald pga. hjerte-kar-sygdomme (14). En anden mulig mekanisme kan være adfærdsmæssige forhold, såsom fysisk aktivitet. Et tidligere studie har fundet, at fysisk inaktivitet pga. lange arbejdstider og stillesiddende arbejde øger risikoen for slagtilfælde (15).

Man kan ikke afvise en øget risiko ved lange arbejdstider

Ud fra ovenstående ser det overordnet set ikke ud til at lange ugentlige arbejdstider øger risikoen for hjerte-kar-sygdomme, stroke, tidlig død eller ulykker baseret på forskning af danske lønmodtagere. Forskerne peger dog på, at sårbare grupper kan være en risikogruppe, fx personer med lave uddannelsesniveauer eller personer med meget lang arbejdstid (+55 timer om ugen). Sidstnævnte er dog en meget lille gruppe i den danske befolkning, og det er derfor svært at undersøge denne gruppe for at se en sammenhæng. Yderligere forskning er nødvendig for at kunne be- eller afkræfte sammenhænge mellem arbejdstid og de nævnte udfald særligt for sårbare grupper.:
:

Yderligere information:
Ann Dyreborg Larsen
adl@nfa.dk

Reference til figur 1.

Grafik: Der Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.

Kilde: Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø: Hvor meget arrbejder danskerne? Oprettet den 27. september 2018.
https://nfa.dk/da/nyt/nyheder/2018/hvor-meget-arbejder-danskerne

Referencer

1. *Arbejdstidsdirektivet.* Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2003/88/EF af 4. november 2003 om visse aspekter i forbindelse med tilrettelæggelse af arbejdstiden 2003 [Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/?uri=CELEX:32003L0088.

2. Hannerz H, Larsen AD, Garde AH. *Long weekly working hours and ischaemic heart disease: a follow-up study among 145 861 randomly selected workers in Denmark.* BMJ open. 2018;8(6):e019807.

3. Larsen AD, Hannerz H, Moller SV, Dyreborg J, Bonde JP, Hansen J, et al. *Night work, long work weeks, and risk of accidental injuries. A register-based study.* Scandinavian journal of work, environment & health. 2017;43(6):578-86.

4. Hannerz H, Soll-Johanning H. *Working hours and all-cause mortality in relation to the EU Working Time Directive: a Danish cohort study.* Eur J Public 'health. 2018;28(5) :810-4.

5. Hannerz H, Albertsen K, Burr H, Nielsen ML, Garde AH, Larsen AD, et al. *Long working hours and stroke among employees in the general workforce of Denmark.* Scand J Public Health. 2018;46(3):368-74.

6. Larsen, et. al. *Arbejdstid, hjertekarsygdomme og ulykker.* Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø; 2019.

7. Wagstaff AS, Sigstad Lie JA. *Shift and night work and long working hours--a systematic review of safety implications.* Scand J Work Environ Health. 2011; 37(3):173-85.

8. O'Reilly D, Rosato M. *Worked to death? A census-based longitudinal study of the relationship between the numbers of hours spent working and mortality risk.* Int J Epidemiol. 2013;42(6):1820-30.

9. Kivimaki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, Alfredsson L, et al. *Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals.* Lancet (London, England). 2015;386(10005):1739-46.

10. Virtanen M, Ferrie JE, Gimeno D, Vahtera J, Elovainio M, Singh-Manoux A, et al. *Long working hours and sleep disturbances: the Whitehall II prospective cohort study.* Sleep. 2009;32(6):737-45.

11. Sasaki T, Iwasaki K, Oka T, Hisanaga N, Ueda T, Takada Y, et al. *Effect of Working Hours on Cardiovascular-Autonomic Nervous Functions in Engineers in an Electronics Manufacturing Company.* INDUSTRIAL HEALTH. 1999;37(1):55-61.

12. Lombardi DA, Folkard S, Willetts JL, Smith GS. *Daily sleep, weekly working hours, and risk of work-related injury: US National Health Interview Survey (2004-2008).* Chronobiol Int 2010;27(5):1013-30.

13. Wang Y, Mei H, Jiang Y-R, Sun W-Q, Song Y-J, Liu S-J, et al. *Relationship between Duration of Sleep and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis.* J Clin Sleep Med 2015;11(09):1047-56.

14. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. *Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.* Eur Heart J. 2011;32(12):1484-92.

15. Kumar A, Prasad M, Kathuria P. *Sitting occupations are an independent risk factor for Ischemic stroke in North Indian population.* The Int J Neurosci. 2014; 124(10):748-54

Kontaktallergi over for para-phenylendiamin og den involverede immunologi - Resume af ph.d. afhandling

Af Sanne Steengaard Meisser, Videncenter for Allergi

Baggrund

Den moderne vestlige livsstil har bragt en række kemikalier ind i vores hverdag. Nogle af disse kemikalier kan forårsage allergisk kontakteksem, og studier har vist at op til 27 % af den europæiske befolkning er sensibiliseret over for et eller flere kontaktallergener. Et af de fag, der er mest i kontakt med allergifremkaldende kemikalier, er frisørfaget. Det er veletableret, at frisører har en høj forekomst af både allergisk og irritativt kontakteksem. En hyppig årsag til allergisk kontakteksem i frisørfaget er kemikaliet para-phenylendiamin (PPD), som er et mørkt farvestof, der oftest bruges i permanente hårfarver. PPD er et stærkt reaktivt kemikalie med en høj sensibiliseringsevne, og efter en normal hårfarvning kan det spores i både blod og urin. På trods af denne daglige eksponering, er det bemærkelsesværdigt få frisører, som udvikler kontaktallergi over for PPD. Det er foruroligende, at så mange er i direkte kontakt med PPD, da konsekvenserne af denne PPD-eksponering er relativt ukendte for både hudbarrieren og hudens lokale immunforsvar.

Det overordnede formål med denne afhandling var, at undersøge hvordan PPD påvirker hudbarrieren og hudens lokale immunforsvar i henholdsvis ikke-allergiske frisører og PPD allergiske patienter fra Gentofte hospital, Danmark.

Metoder

Dette studie bygger på hud- og blodprøver fra ikke-allergiske frisører samt PPD-allergiske patienter. Hudbiopsierne blev taget på dag 4 efter lappetest med 1% PPD i vaseline og med vaseline alene som kontrol. Den første del af hudbiopsierne blev brugt til at analysere udtrykket af gener i form af RNA-sekvensering. De resterende hudbiopsier blev brugt til, med confocal mikroskopi, at visualisere udvalgte proteiners forekomst og organisering i huden. Blodprøverne blev taget før påsætning af PPD-lappetest, og de cirkulerende T-celler blev analyseret via flow cytometri. Effekten af PPD på specifikke proteiner i hudbarrieren blev videre undersøgt i 3D hud-kulturer (Episkin).

Resultater

PPD forårsagede nedregulering af en række vigtige proteiner i hudbarrieren hos både allergiske individer og ikke-allergiske frisører (artikel I). Hos ikke-allergiske frisører var de 2 tight-junction proteiner; claudin-1 og CLMP nedreguleret samt de 2 stratum corneum-proteiner; filaggrin-1 og filaggrin-2. Med confocal mikroskopi var dette også synligt for claudin-1 samt filaggrin-1 og 2. Analyse af 3D hud-kulturerne viste en nedregulering af claudin-1, CLMP samt filaggrin-2, men ikke filaggrin-1. Hos de allergiske individer var hudbarrieren på celleniveau betydeligt mere beskadiget end hos de ikke-allergiske frisører, og skaden stemte overens med deres kliniske symptomer.

PPD forårsagede let inflammation i huden hos de ikke-allergiske frisører på trods af, at de ikke havde kliniske symptomer (artikel II). Hos de allergiske patienter svarede niveauet af inflammation til sværhedsgraden af deres kliniske reaktioner. Derudover viste blodprøverne, at der ikke var nogen forskel mellem allergiske patienter og ikke-allergiske frisører i deres cirkulerende T-celler før PPD-lappetest. Hos begge grupper viste inflammationen sig som infiltrering af T-celler i hudbiopsierne samt opregulering af gener involveret i T-celle-aktivering og effektor-funktioner. Især gener involveret i et type-1-immunrespons var

opreguleret. Dette omfatter granzyme B, perforin, LTA og LTB, hvoraf kun LTA og LTB var signifikante hos de ikke-allergiske frisører. I direkte forlængelse af dette så vi desuden i begge grupper, at apoptose blev induceret i huden efter PPD-eksponering. Apoptose var betydeligt mere udtalt i den allergiske gruppe end hos de ikke-allergiske frisører. Derudover så vi i begge grupper en opregulering af visse regulatoriske molekyler, deriblandt CTLA4. Dog var der ikke en signifikant opregulering af andre kendte regulatoriske molekyler, såsom FoxP3 og IL-10.

Konklusion

Samlet set fandt vi, at PPD forårsager en betydelig skade på hudbarrieren samt en T-celle medieret immunreaktion i huden hos ikke-allergiske frisører. Med udtagelse af CTLA4 var immunreaktionen overvejende inflammatorisk, på trods af at de ingen kliniske symptomer oplevede. Dette kan være et tegn på en form for tolerance, men det kræver videre forskning at fastslå. Dette studie viser, at PPD skubber til immunsystemets balance i huden, selv hos individer uden allergiske reaktioner. Dette fremhæver vigtigheden af gode arbejdsrutiner og beskyttelse for at mindske eksponeringen, især hos risikofag som frisørfaget. Fremtidig forskning vil kunne afdække, om denne påvirkning af hudens immunsystem forøger risikoen for andre hudsygdomme og uønskede reaktioner i huden.

Afhandlingen kan læses på Videncenter for Allergis hjemmeside*

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

Nyt fra internettet - aktuelle artikler med fuld adgang

Antonsen S, Mok PLH, Webb RT, Mortensen PB, McGrath JJ, Agerbo E, Brandt J, Geels C, Christensen JH, Pedersen CB. *Exposure to Air Pollution During Childhood and Risk of Developing Schizophrenia: A National Cohort Study.* Lancet Planet Health 2020;4(2):e64-e73.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2542519620300048?via%3Dihub

Baker B, Kesler D, Guidotti T. *Occupational and Environmental Medicine: Public Health and Medicine in the Workplace.* Am J Public Health 2020;110(5):636-7.
https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2020.305625?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&

Beck IH, Timmermann CAG, Nielsen F, Schoeters G, Jøhnk C, Kyhl HB, Høst A5, Jensen TK. *Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and asthma in 5-year-old children in the Odense Child Cohort.* Environ Health 2019;18(1):97.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31730470

Braithwaite I, Zhang S, Kirkbride JB, Osborn DPJ, Hayes JF. *Air Pollution (Particulate Matter) Exposure and Associations with Depression, Anxiety, Bipolar, Psychosis and Suicide Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Environ Health Perspect 2019;127(12):126002.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31850801

Chun HK, Leung C, Wen SW, McDonald J, Shin HH. *Maternal Exposure to Air Pollution and Risk of Autism in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Meta-Analysis Environ Pollut 2020; 256:113307.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749119314691?via%3Dihub

Chung FF, Herceg Z. *The Promises and Challenges of Toxico-Epigenomics: Environmental Chemicals and Their Impacts on the Epigenome.* Environ Health Perspect 2020;128(1):15001.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7015548/

Cramer J, Jørgensen JT, Hoffmann B, Loft S, Bräuner EV, Prescott E, Ketzel M, Hertel O, Brandt J, Jensen SS, Backalarz C, Simonsen MK, Andersen ZJ. *Long-Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Myocardial Infarction: A Danish Nurse Cohort Study.* Environ Health Perspect 2020; 128(5):57003.
https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP5818?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Domingo JI, Rovira J. *Effects of Air Pollutants on the Transmission and Severity of Respiratory Viral Infections.* Review Environ Res 2020;187:109650.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935120305430?via%3Dihub

Donat-Vargas C, Moreno-Franco B, Laclaustra M, Sandoval-Insausti H, Jaraut E, Guallar-Castillo P. *Exposure to dietary polychlorinated biphenyls and dioxins, and its relationship with subclinical coronary atherosclerosis: The Aragon Workers' Health Study.* Environ Int 2020;136:105433.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019336608

Framke E, Sørensen JK, Andersen PK, Svane-Petersen AC, Alexanderson K, Bonde JP, Farrants K, Meulengracht Flachs E, Hanson LIM, Nyberg ST, Villadsen E, Kivimäki M, Rugulies R, Madsen IEH. *Contribution of income and job strain to the association between education and cardiovascular disease in 1.6 million Danish employees.* Eur Heart J 2020;41(11): 1164–78.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071845/

Grande G, Ljungman PIS, Eneroth K, Bellander T, Rizzuto D. *Association Between Cardiovascular Disease and Long-term Exposure to Air Pollution With the Risk of Dementia.* JAMA Neurol 2020: e194914.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105952/

Hadrup N, Saber AT, Kyjovska ZO, Jacobsen NR , Vippola M, Sarlin E, Ding Y, Schmid O, Wallin H, Jensen KA, Vogel U. Pulmonary Toxicity of Fe 2 O 3, ZnFe 2 O 4, NiFe 2 O 4 and NiZnFe 4 O 8 Nanomaterials: Inflammation and DNA Strand Breaks. Environ Toxicol Pharmacol 2020;74:103303.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668919301784?via%3Dihub

Hadrup N, Zhernovkov V, Jacobsen NR, Voss C, Strunz M, Ansari M, Schiller HB, Halappanavar S, Poulsen SS, Kholodenko B, Stoeger T, Saber AT, Vogel U. *Acute phase response as a biological mechanism-of-action of (nano)particle-Induced cardiovascular disease.* Small 2020;e1907476.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/smll.201907476

Holst GJ, Pørneki AD, Lindgreen J, Thuesen B, Bønløkke J, Hyvärinen A, Elholm G, Østergaard K, Loft S, Brooks C, Douwes J, Linneberg A, Sigsgaard T. *Household Dampness and Microbial Exposure Related to Allergy and Respiratory Health in Danish Adults.* Eur Clin Respir J 2020;7(1): 1706235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034447

Janssen NAH, Boere AJF, Berger M, Longo C, Vijverberg SJH, Neerincx AH, Maitland AH, van der Zee, Cassee FR. *Effects of short-term exposures to ultrafine particles near an airport in healthy subject.* Environ Int 2020:141:105779s.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016041201934797X?via%3Dihub

Jensen TK, Priskorn L, Holmboe SA, Nassan FL, Andersson A-M, Dalgård C, Petersen JH, Chavarro JE, Jørgensen N. *Associations of Fish Oil Supplement Use With Testicular Function in Young Men.* JAMA Netw Open 2020;3(1):e1919462.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6991322/

Lauriola P, Crabbe H, Behbod B, Yip F, Medina S, Semenza JC, Vardoulakis S, Kass, Zeka A, Khonelidze I, Ashworth M, de Hoogh K, Shi X, Staatsen BD, Knudsen LE, Fletcher T, Houthuijs D, Leonardi GS. *Advancing Global Health Through Environmental and Public Health Tracking.* Review Int J Environ Res Public Health 2020;17(6):1976.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142667/

Lauvås AJ, Skovmand A, Poulsen MS, Kyjovska ZO, Roursgaard M, Goericke-Pesch S, Vogel U, Hougaard KS. *Airway exposure to TiO2 nanoparticles and quartz and effects on sperm counts and testosterone levels in male mice.* Reprod Toxicol 2019;90:134-40.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31449912

Liew Z, Luo J, Nohr EA, Bech BH, Bossi R, Arah OA, Olsen J. *Maternal Plasma Perfluoroalkyl Substances and Miscarriage: A Nested Case-Control Study in the Danish National Birth Cohort.* Environ Health Perspect 2020;128(4):47007.
https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP6202?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Madsen AM, Frederiksen MW, Mahmoud Kurdi I, Sommer S, Flensmark E, Tendal K. *Expanded cardboard waste sorting and occupational exposure to microbial species.* Waste Manag 2019;87:345-56.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956053X19300893?via%3Dihub

Madsen AM, Frederiksen MW, Bjerregaard M, Tendal K. *Measures to Reduce the Exposure of Waste Collection Workers to Handborne and Airborne Microorganisms and Inflammogenic Dust.* Waste Manag 2020;101:241-9.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956053X19306531?via%3Dihub

Madsen AM, Frederiksen MW, Jacobsen MH, Tendal K. *Towards a risk evaluation of workers' exposure to handborne and airborne microbial species as exemplified with waste collection workers.* Environ Res 2020;183:109177.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935120300694?via%3Dihub

Manisalidis J, Stavropoulou E, Stavropoulos, Bezirtzoglou E. *Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review.* Front Public Health 2020;8:14.
https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00014/full

La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, Guyton KZ, Kortenkamp A, Cogliano VJ, Woodruff TJ, Rieswijk L, Sone H, Korach KS, Gore AC, Zeise L, Zoeller RT. *Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification.* Nat Rev Endocrinol 2020 ;16(1):45-57.
https://www.nature.com/articles/s41574-019-0273-8

Nassan FI, Jensen TK, Priskorn L, Halldorsson TI, Jo Chavarro JE, Jørgensen N. *Association of Dietary Patterns With Testicular Function in Young Danish Men.* JAMA Netw Open 2020;3(2): e1921610.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7043196/

Shah S, Jeong KS, Park H, Hong YC, Kim Y, Kim B, Chang N, Kim S, Kim Y, Kim BN, Kwon H, Bae S, Kim HC, Leem JH, Park EK, Joo H, Park B, Ha M, Ha E. *Environmental pollutants affecting children's growth and development: Collective results from the MOCEH study, a multi-centric prospective birth cohort in Korea.* Environ Int 2020;137: 105547.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019333409?via%3Dihub

Skovmand A, Erdely A, Antonini JM, Nurkiewicz TR, Shoeb M, Eye T, Kodali V, Loeschner K, Vidmar J, Agerholm JS, Goericke-Pesch S, Vogel U, Hougaard KS. *Inhalation of Welding Fumes Reduced Sperm Counts and High Fat Diet Reduced Testosterone Levels; Differential Effects in Sprague Dawley and Brown Norway Rats.* Part Fibre Toxicol 2020;17(1):2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954601/

Sompornrattanaphan M, Thongngarm T, Ratanawatkul P, Wongsa C, Swigris JJ. *The contribution of particulate matter to respiratory allergy.* Asian Pac J Allergy Immunol 2020;38(1):19-28.
http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/3.pdf

Stazi M, Maesano CN, Annesi-Maesano I. *Influence of Residential Land Cover on Childhood Allergic and Respiratory Symptoms and Diseases: Evidence From 9 European Cohorts.* Environ Res 2020; 183:108953.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935119307509?via%3Dihub

Tanner EM, Hallerbäck MU, Wikström S, Lindh C, Kiviranta H, Gennings C, Bornehag C-G. *Early Prenatal Exposure to Suspected Endocrine Disruptor Mixtures Is Associated With Lower IQ at Age Seven.* Environ Int 2020;134:105185.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019314011?via%3Dihub

Tefera Y, Schlünssen V, Kumie A, Deressa W, Moen BE, Bråtveit M. *Personal inhalable dust and endotoxin exposure among workers in an integrated textile factory* [Epub ahead of print]. Archives of Environ Occup Health 2020.
https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19338244.2020.1743958

Tettamanti G, Auvinen A, Åkerstedt T, Kojo K, Ahlbom A, Heinävaara S, Elliott P, Schüz J, Deltour I, Kromhout H, Toledano MB, Poulsen AH, Johansen C, Vermeulen R, Feychting M, Hillert L, COSMOS Study Group. *Long-term Effect of Mobile Phone Use on Sleep Quality: Results From the Cohort Study of Mobile Phone Use and Health (COSMOS).* Environ Int 2020;105687.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019339194?via%3Dihub

Thacher JD, Poulsen AH, Roswall N, Hvidtfeldt U, Raaschou-Nielsen O, Jensen SS, Ketzel M, Brandt J, Overvad K, Tjønneland A, Münzel T, Sørensen M. *Road Traffic Noise Exposure and Filled Prescriptions for Antihypertensive Medication: A Danish Cohort Study.* Environ Health Perspect 2020;128(5):57004.
https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP6273?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Thorsen J, Rasmussen MA, Waage J, Mortensen M, Brejnrod A, Bønnelykke K, Chawes BL, Brix S, Sørensen S, Stokholm J, Bisgaard H. *Infant airway microbiota and topical immune perturbations in the origins of childhood asthma.* Nat Commun 2019;10(1):5001. doi: 10.1038/s41467-019-12989-7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31676759

To T, Zhu J, Stieb D, Gray N, Fong I, Pinault L, Jerrett M, Robichaud A, Ménard R, van Donkelaar A, Martin RV, Hystad P, Brook JR, Dell S. *Early Life Exposure to Air Pollution and Incidence of Childhood Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema.* Eur Respir J 2020;55(2):1900913.
https://erj.ersjournals.com/content/55/2/1900913.long

Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. *The exposome and health: Where chemistry meets biology.* Science 2020;367(6476):392-6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227413/

Wang J, Janson C, Lindberg E, Holm M, Gislason T, Benediktsdóttir B, Johannessen A, Schlünssen V, Jogi R, Franklin KA, Norbäck D. *Dampness and Mold at Home and at Work and Onset of Insomnia Symptoms, Snoring and Excessive Daytime Sleepiness.* Environ Int 2020;139:105691.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412020301008?via%3Dihub

Weisenberg H, Zhao T, Heinrich J. *Combinations of Epidemiological and Experimental Studies in Air Pollution Research: A Narrative Review.* Int J Environ Res Public Health 2020;17(2):385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31936042/

Wen Y, Leng J, Shen X, Han G, Sun L, Yu F. *Environmental and Health Effects of Ventilation in Subway Stations: A Literature Review.* Int J Environ Res Public Health 2020;17(3):1084.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037944/

Wolkoff P. *Dry eye symptoms in offices and deteriorated work performance – A perspective.* Build Environ 2020:172:106704.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360132320300627?via%3Dihu

Aktuelle rapporter

Cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have acute effects on the nervous system. Scientific report, EFSA april 2020.
https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2020.6087

Cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have chronic effects on the thyroid. Scientific report, EFSA april 2020.
https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2020.6088

Emerging chemical risks in Europe - PFAS, EEA Briefing No 12/2019.
https://www.eea.europa.eu/publications/emerging-chemical-risks-in-europe

Environmental Exposures and Cardiovascular Disease, IMM-Rapport nr. 1/2019.
http://www.imm.ki.se/2019_1.pdf

Environmental noise in Europe - 2020, EEA Report No 22/2019.
https://www.eea.europa.eu/publications/environmental-noise-in-europe

Health effects of road noise traffic noise in childhood and adolescence. Thesis 2019. Institute of Environmental Medicine, Stockholm.
https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/46873/Thesis_Alva_Enoksson_Wallas.pdf?sequence=9&isAllowed=y

Helbredseffekter og eksterne omkostninger af luftforurening i Københavns Kommune. DCE-Nationalt Center for Miljø og Energi, 71s. - Videnskabelig rapport nr. 348, 2020.
https://dce2.au.dk/pub/SR348.pdf

The influence of digitalization and new technologies on psychosocial work environment and employee health: a literature review. Nr. 2 / Årgang 21 (2020) / STAMI-rapport / ISSN nr.1502-0932
https://stami.no/content/uploads/2020/04/Rapport-The-influence-of-digitalization-and-new-technologies-on-psychosocial-work-environment-and-employee-health.pdf

Potential health risks of nanomaterials in food: a methodology to identify signals and prioritise risks, RIVM letter report 2019-0191.
https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2019-0191.pdf

Review of published literature between 2008 and 2018 of relevance to radiofrequency radiation and cancer. FDA 2020, pp1-100.
https://www.fda.gov/media/135043/download

Vandprøver og Legionella, SBI 2019:10, december 2019.
https://sbi.dk/Pages/Vandproever-og-Legionella.aspx

Kalender 2020

Juli

20. 24. juli: Indoor Air 2020, Seoul, Korea.
http://www.indoorair2020.org/

August

23.-27. august: Eleventh World Congress (WC11) on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Maastricht, Holland.
http://wc11maastricht.org/

31. august – 3. september: 28th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH), Montréal, Canada.
https://epicoh2020.org/

September

6.-9. september: EUROTOX 2020, København.
http://www.eurotox-congress.com/2020/

23.-24. september: 12th International Conference on Epidemiology & Public Health, Berlin, Tyskland.
https://epidemiology.expertconferences.org/events-list/epidemiology-and-environmental-health

Oktober

4.-7. oktober: XXII World Congress on Safety and Health,Toronto, Canada.
https://www.safety2020canada.com/

6.-9. oktober: NIVA: Occupational Skin Diseases, Helsinki, Finland.
https://niva.org/course/occupational-skin-diseases/

Skriv til miljø og sundhed

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

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

http://miljoogsundhed.sst.dk

også hvis du bare har en god idé!