
Abstracts fra SMFs årsmøde 2000

Session 1: Biomarkører

Etiske aspekter ved brug af biomarkører

*Af Otto Melchior Poulsen,
Arbejdsmiljøinstituttet*

Helt overordnet omhandler forskningsetik det etiske dilemma, der kan være mellem på den ene side den nytte, forskningen kan have for den enkelte undersøgelsesperson og/eller for samfundet, og på den anden side den potentielle skade, som indsamling af prøver og data, datahåndtering/opbevaring og formidling/tilbage melding af resultater kan afstedkomme på den enkelte person, der deltager i undersøgelsen.

De gældende forskningsetiske regler for anvendelse af biomarkører tager deres afsæt i klinisk biomedicinsk forskning, hvor undersøgelsespersonen selv ofte kan have direkte nytte af forskningen. Endvidere præges denne forskning, foruden af en binding, også af tillidsforholdet mellem patient og læge, og af, at det er relativt simpelt at sikre, at resultater af undersøgelsen holdes fortrolige.

Miljø- og arbejdsmiljøforskning er helt overvejende nyttig for samfundet, og den enkelte person har sjældent personlig glæde af forskningen udover en eventuel direkte forebyggelsesgevinst. Af denne grund skal den potentielle risiko for at forskningen kan skade undersøgelsespersonen være minimal. Arbejdsmiljøforskning er endvidere kendetegnet ved at forskningen ofte foregår på virksomheder, hvor det uden faste etiske regler og rutiner kan være vanskeligt at sikre den enkelte undersøgelsespersons anonymitet ved indsamling af prøver og data, datahåndtering/opbevaring og formidling/tilbage melding af resultater. Tilstedeværelsen af såvel formelle magtstrukturer (undersøgelsespersonens relationer til ledelsen) som uformelle magtstrukturer (undersøgelsespersonens relationer til kolleger) på virksom-

heden betyder, at potentialet for skadevirkning ved arbejdsmiljøforskning er større end ved klinisk biomedicinsk forskning.

De overordnede etiske principper ved planlægning og gennemførelse af forskning, der indrager måling af biomarkører, er:

- forskningen skal have et nyttesigte
- hensynet til personens integritet
- hensynet til personens autonomi

Arbejdsmiljøinstituttets bestyrelse nedsatte i 1999 et udvalg, der skal give anbefalinger vedrørende anvendelse af biomarkører i arbejdsmiljøforskningen på AMI. Ved mødet gennemgås den eksisterende lovgivning på området samt udvalgets praktiske anbefalinger.

Biomarkører i fremtidens arbejdsmiljøovervågning

*Af Jytte Molin Christensen,
Arbejdsmiljøinstituttet*

Biomarkører er sporstoffer (indikatorer), der findes i legemsvæv og væsker som spyt, hår, blod, urin og negle. Disse markører kan være naturligt forekommende hormoner eller farlige stoffer og deres omdannelsesprodukter. Måling af biomarkører kan give en øget viden om miljø- og arbejdsmiljøpåvirkninger, som kan skade helbredet og udvikle livstruende kræftsygdomme, beskadige nerver og hjertekarsystem samt forårsage allergiske reaktioner. Visse biomarkører kan angive, om der er sket skade på det biologiske system. Ved måling af biomarkører tages der også højde for variation i absorption af toksiske stoffer samt forskel i arbejdsbelastning, levevaner, køn, alder, størrelse, rygning, alkohol, medicin- og fødeindtagelse. Ydermere kan genetiske egenskaber og vaner spille en rolle. Traditionelt inddeles biomarkører i markører for eksponering, effekt og følsomhed, men et vist overlap forekommer.

Ved valg af biomarkører er det vigtigt, at de, om muligt, kan give en vurdering af den fak-

tiske optagelse af stofferne – ”den indre dosis/belastning” - og dermed også risikoen for den enkelte arbejder. Der vil blive givet nogle eksempler på valg af egnede biomarkører. Mangan eksponerede arbejdere har udvist subkliniske neurologiske symptomer ved meget lave mangan koncentrationer i luft. Som biologisk markør bruges hyppigst blod-mangan for eksponering inden for de sidste par måneder og urin-mangan for eksponering inden for den sidste uge. Da studier har vist, at mangans passage over blod-hjerne barrieren er et vigtigt trin i den neurotoksiske mekanisme, søges der efter en mere specifik markør for denne proces. Som biologisk markør er benzen selv kun anvendelig for relativt høje luftkoncentrationer. En langt mere følsom markør er metabolitten transmuconsyre, som kan måles med en simpel og hurtig metode.

Ensidigt gentaget arbejde (EGA) findes i mange brancher, hvor der er kræves præcise gentagne bevægelser udført i et højt tempo. Ændringer i bindevævet er en del af de fysiologiske mekanismer, der fører til smerte og bevægeapparatsbesvær ved EGA. Biomarkøren keratansulfat og andre markører, f.eks. chondroitinsulfat i serum, er her i fokus, men markører som f.eks. bradykinin kan være et godt supplement til et batteri af biomarkører, som er planlagt anvendt i fremtidige forskningsprojekter, der har et forebyggelsesmæssigt sigte i relation til ensidigt gentaget arbejde.

Forekomsten af stress er et voksende problem i arbejdsmiljøet. Flere undersøgelser peger på, at kroppen reagerer på stress ved ændringer i koncentrationen af hormoner, f.eks. kortisol i spyt. Da det er ganske små ændringer, der skal måles, stilles der meget store krav til kvaliteten af de anvendte målemetoder. Hormonerne indgår i flere fysiologiske processer, der påvirkes af mange forskellige fysiske og psykiske påvirkninger. Ved samtidigt at måle ændringer af niveauet af flere hormoner kan effekter af stresspåvirkninger vurderes. Anvendelse af multivariat statistik muliggør ekstraktion af relevante effekter, relateret til specifikke påvirkninger.

I fremtidens arbejdsmiljøovervågning vil biomarkører for immunsystemets reaktivitet være i fokus. Både immunsystemet og centralnervesystemet danner og kontrolleres af cytokiner, dvs. der er en tovejskommunikation mellem immunsystem og centralnervesystem. Det vil være af stor værdi, hvis biomarkører kan udpege personer, der har risiko for at udvikle allergi. Oplagte kandidater er specifikke antistoffer og cytokiner, der er uspecifikke signalstoffer mellem celler i den immunologiske reaktion. Ligeledes har kemokinreceptorer, CD30, sCD30, Lag-3, CD45RA igennem nogen tid været anvendt som markører for en persons atopiske status og/eller en bestemt cytokinprofil i relation til Th1/Th2 balancen.

Biomarkører for polyphenoliske antioxidanter fra kosten: Et nyt og præcist værktøj.

*Af Salka E. Nielsen,
Institut for Fødevareresikkerhed og Toksikologi,
Fødevarerdirektoratet*

Flavonoider er en stor gruppe polyphenoliske antioxidanter, der findes i frugt og grøntsager. Epidemiologiske data har vist en sammenhæng mellem et højt indtag af frugt og grøntsager og en nedsat risiko for hjertekarsygdomme og cancer. Denne forebyggende effekt er blevet relateret til det høje indhold af antioxidanter i frugt og grønt p.g.a. deres evne til at reducere frie radikaler.

Eksperimentelle studier har vist, at flavonoiderne bl.a. kan indfange fri radikaler, påvirke enzymsystemer, har kræfthæmmende egenskaber og senest, at der er en tilsyneladende sammenhæng mellem et højt indtag af flavonoider og en lavere risiko for hjerte-karsygdomme.

På grund af manglende følsomme analysemetoder, der kan detektere flavonoider i humane biologiske prøver, er der kun et meget begrænset antal studier af sammenhængen mellem indtag af flavonoider fra kosten og fore-

komsten af sygdomme som kræft og hjertekar-sygdomme.

Vi har for nyligt udviklet en meget følsom LC-MS metode til bestemmelse af 12 forskellige flavonoider i humane urinprøver. Vi har anvendt denne metode til at bestemme udskillelsen af flavonoider i urin fra et humant interventionsstudie, hvor forsøgspersonerne fik enten en kost med meget højt eller lavt indhold af frugt og grønt, samt i urin fra personer, der var på deres almindelige kost.

I begge tilfælde fandt vi, at der var en signifikant sammenhæng mellem indtaget af frugt og grønt og udskillelsen af flavonoider i urinen. Desuden fandt vi, at summen af de udskilte flavonoider var den bedste markør for frugt og grønt indtaget, og denne parameter vil derfor være anvendelig, dels til at undersøge sammenhængen mellem indtag af flavonoider og sygdomme som kræft og hjertekarsygdom, men sandsynligvis også som biomarkør for frugt og grønt indtag.

Plantebiomarkører som stressindikatorer for miljøpåvirkninger

*Af Helle Weber Ravn,
Danmarks Miljøundersøgelser*

Planter har, som andre organismer, en evne til at reagere mod ydre påvirkninger. Det har gennem en årrække været kendt at udnytte denne evne i medicinalindustrien, hvor planteceller og plantekulturer påvirkes af et kemisk stof og herved producerer ønskede sekundære metabolitter med høj biologisk aktivitet.

Planterne i miljøet påvirkes også af forskellige miljøpåvirkninger, som f.eks. pesticider og andre kemiske stoffer.

Pesticider, herunder herbicider, er specielt udviklet til at påvirke generelle eller specifikke mekanismer i planter, der medfører, at planten dør. Når disse mekanismer i planten forstyrres, vil planten reagere ved at producere andre

stoffer eller nedbryde uønskede stoffer for at overleve. Det mønster af nye eller manglende stoffer, plantebiomarkører, der produceres eller omdannes i planten efter en herbicidsprøjtning, kan udnyttes til at undersøge, om planten har været udsat for en herbicidsprøjtning.

I dag anvendes avancerede dyre analysemetoder til at undersøge en tilstedeværelse af sprøjterester og nedbrydningsprodukter i miljøet.

En simpel og nem metode til at screene, om vilde planter har været påvirket af herbicider, er under udvikling. Planternes fytokemiske reaktion af en herbicidpåvirkning har vist sig i planter, sprøjtet med 1% af anbefalet markdosis af herbicider, fire dage efter sprøjtning, uden visuel tegn på effekt på planten, og markørerne var tilstede i op til 32 dage (i fysiologisk tid ca. svarende til en vækstsæson).

Idet mønsteret af plantebiomarkører er forskelligt for planter eksponeret for forskellige herbicider, vil metoden kunne anvendes som et simpelt redskab til at screene for en eventuel herbicidsprøjtning.

I denne sommer er der indsendt en patentansøgning på denne idé- og der arbejdes nu med metoden i et projekt, hvor vilde planter i herbicideksponerede randzoner undersøges for plantebiomarkører.

Session 2: Frie Foredrag

En undersøgelse af dødelighed og kræftforekomst blandt københavnske arbejdere beskæftiget med spildevand

Nils Rosdahl¹, Hans Klausen², Eva Støttrup Hansen³

Baggrund

Undersøgelser fra 1970'erne af københavnske kloakarbejderes sygelighed og dødelighed viste tegn på en forøget helbredsmæssig belastning. Fra 1980'erne blev der gennemført en række arbejdsmiljømæssige forbedringer vedrørende

kloakarbejde. Der var imidlertid fortsat en opfattelse af, at arbejde med spildevand var forbundet med en forøget sundhedsmæssig risiko. I 1992 udtrykte de relevante sikkerhedsudvalg i Københavns Kommune et ønske om, at denne sundhedsmæssige risiko blev vurderet.

Efter inddragelse af ude fra kommende repræsentanter for Arbejdsmedicinsk Klinik (den gang Rigshospitalet), Institut for Folkesundhedsvidenskab, Bedriftssundhedstjenesten og Stadslægen blev de forskellige muligheder for en undersøgelse drøftet. Man enedes om at foreslå gennemførelse af en registerundersøgelse af personer, som havde været beskæftiget med arbejde med spildevand i Københavns Kommune.

Materiale og metoder

På grundlag af eksisterende mandskabslistor, kombineret med andre kilder, blev der etableret en kohorte på 591 mænd, som inden for perioden 1965-96 havde været beskæftiget ved kloakarbejde i Københavns Kommune og ved rensningsanlægget Lynetten. Der blev ligeledes etableret en sammenligningsgruppe bestående af 1.545 københavnske vandforsyningsarbejdere. Af yderligere sammenligningsgrupper var "alle danske mænd" og "ufaglærte arbejdere i Storkøbenhavn". Med assistance fra DIF, Kræftens Bekæmpelse og Biostatistisk afdeling, Københavns Universitet, blev aldersspecifikke rater for død og cancerincidens beregnet. Fra Statens Serum Institut blev der givet oplysninger om forekomst af visse infektionssygdomme.

Resultater

Der blev fundet både en signifikant overdødelighed og forøget incidens af cancer blandt kloakarbejdere i forhold til "alle danske mænd". Der var en bemærkelsesværdig øget

forekomst af cancer i lever/galdeveje. Den samlede dødelighed for kloakarbejdere var signifikant forøget over for "alle danske mænd" og vandforsyningsarbejdere. Der er så få registreringer af infektionssygdomme, at konklusioner ikke er tilladelige.

Diskussion og konklusioner

Der er tale om en talmæssig ret lille gruppe kloakarbejdere med deraf følgende begrænsninger m.h.t. at opnå signifikante resultater. Sammenligning med københavnske vandforsyningsarbejdere anser vi for mest betydningsfuld. Undersøgelsen har ikke kunnet tage højde for levestil og livsstil.

Det må antages, at der er en forøget dødsrisiko for kloakarbejdere, og at en del af den antageligt kan henføres til arbejdsmiljøet.

De samlede resultater vedrørende kræft kan tyde på en forøget risiko, hvoraf en del må antages at kunne henføres til arbejdet som kloakarbejder.

Der bør arbejdes videre med forholdet om den fundne overrisiko for cancer i lever/galdeveje samt skabes mulighed for at kunne foretage en senere opfølgende undersøgelse.

Undersøgelsen kan ikke tages til indtægt for, at arbejdsmiljøet ikke er af betydning for de helbredsskader, hvor resultaterne ikke er signifikante.

Fortsat indsats for at afklare mulige årsagssammenhænge og forbedre arbejdsmiljøet bør fortsat prioriteres.

Cold and draught exposure, alcohol consumption, and the NS-phenotype are associated with chronic bronchitis. An epidemiological investigation of 3,387 men aged 53-75 years. The Copenhagen Male Study.

Poul Suadicani, Hans Ole Hein, Harald W. Meyer, Finn Gyntelberg, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, H:S Bispebjerg Hospital.

1 Stadslægen

2 BST, Københavns Kommune

3 Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Objectives

This study was performed to estimate the strength of association with chronic bronchitis of lifetime exposure to occupational factors, current life style, and the NS-phenotype in the MNS blood group among middle-aged and elderly men.

Setting and methods

The study was carried out within the frameworks of the Copenhagen Male Study. 3,331 men with a mean age of 63 years (range 53 to 74) were included in the study. In addition to the completion of a large questionnaire on health, life style, and working conditions, all participants had a thorough examination, including measurements of height and weight and blood pressure and the drawing of a venous blood sample for the determination of serum cotinine and MNS typing; 16.5% of the men had the NS-phenotype. Chronic bronchitis was defined as cough and phlegm lasting three months or more for at least two years; 14.6% had chronic bronchitis.

Results

Smoking and smoke inhalation were the factors most strongly associated with prevalence of chronic bronchitis. There were three major new findings: 1) Long-term (> 5 years) occupational exposure to cold and draught was associated with a significantly increased prevalence of chronic bronchitis; compared to others, and adjusted for confounders, the odds ratio with 95% CI (OR) was 1.38 (1.10-1.71), $p = 0.004$; 2) a J- or U-shaped association existed between alcohol use and bronchitis, with the lowest prevalence found among moderate users; compared to all others, moderate alcohol consumption (1-22 beverages/week) was associated with a lower prevalence of bronchitis, OR = 0.78(0.62-0.99), $p = 0.04$; 3) a significant gene-by-environment association existed between smoking and the NS-phenotype in the MNS blood group; only among smokers, was the NS-phenotype associated with a significantly decreased risk of chronic bronchitis, OR = 0.67 (0.47-0.97), $p = 0.03$. Other well known associations of dust,

fumes and even solvent exposure with bronchitis were confirmed.

Conclusion

The results of the study emphasize the multifactorial nature of chronic bronchitis, and demonstrate some hitherto unrecognized associations of cold and draught exposure, alcohol consumption, and the NS-phenotype with chronic bronchitis.

Virulens faktorer hos *Bacillus cereus*

Niels Bohse Hendriksen og Bjarne Munk Hansen, Danmarks Miljøundersøgelser

Bacillus cereus er en bakterie, som er kendt for at kunne forårsage maveinfektioner, og den er også blevet sat i forbindelse med en række forskellige somatiske sygdomme, f.eks. alvorlige øjeninfektioner. *B. cereus* har en vidt udbredt forekomst i naturen og forekommer almindeligt i en lang række forskellige fødevarer som grøntsager, kornprodukter og mælk.

Maveinfektionerne kan opdeles i to forskellige typer, dem, som forårsager opkastninger og dem, som forårsager diarreer. Opkastningerne forårsages af et emetisk toksin, som produceres under bakteriens vækst i fødevarer, og derfor giver et hurtigt respons og sygdom få timer efter indtagelsen. Det emetiske toksin er et cyklisk dodecadepsipeptid, kaldt cereulid, dets genetiske baggrund er ukendt. Evnen til at producere det emetiske toksin er begrænset til nogle få amylase-negative serotyper af *B. cereus*. Diarreerne forårsages primært af enterotoksiner, som produceres under bakteriens vækst i tarmen og derfor giver et langsommere respons og kan forårsage sygdom nogle timer efter indtagelsen.

Der kendes i dag to proteinkomplekser, som begge består af tre proteiner, og to enkeltproteiner hos *B. cereus* med enterotoksiske egenskaber. Generne, som koder for proteinerne med enterotoksiske egenskaber, er kendte og sekventerede. Vi har på basis af disse sekvenser designet PCR-primere til detektion af

generne for de to proteinkomplekser og det ene enkeltprotein i *B. cereus*. Analyser med disse primere viser, at alle generne forekommer med en høj frekvens i *B. cereus* stammer, at der findes sekvensforskelle inden for de samme gener imellem forskellige stammer og at genernes forekomst ikke er associeret. Disse "enterotoks" gener forekommer også med en høj frekvens i de nært beslægtede bakterier *B. thuringiensis* og *B. mycoides*. *B. thuringiensis* anvendes til mikrobiologisk bekæmpelse af forskellige insekter.

Sædkvalitet ved høj eksponering for østrogen i fostertilværelsen: En epidemiologisk tvillinge undersøgelse.

L. Storgaard¹, J. P. Bonde¹, E. Ernst² og J. Olsen³

Formål

At underkaste den miljømedicinske hormonhypotese en kritisk test ved at undersøge, om det højere østrogenniveau i fostertilværelsen hos tvillinger er forbundet med ringere sædkvalitet senere i livet.

Baggrund

Interessen for mandlig fertilitet er inden for de senere år blevet vakt i brede kredse ved diskussionen om mænds faldende sædkvalitet (1) og om xenohormoners betydning for mandlige reproduktionsforstyrrelser via mekanismer i præ eller perinatalperioden (den miljømedicinske hormonhypotese).

Et fælles vilkår i fostertilværelsen for tvillingegraviditeter er et højere kønshormonspejl i forhold til enkeltgraviditeter. Flere undersøgelser viser, at plasmakoncentrationen af østriol og døgnurinudskillelsen af østrogener er fra 1,7 til 3 gange forhøjet fra graviditetsuge 24 til fødsel ved tvillingegraviditeter (2-5). Østrogenkoncentrationen i de første graviditetsuger er os be-

kendt kun undersøgt i en enkelt undersøgelse. Den viste overraskende en forhøjet plasmakoncentration af østradiol, så tidligt som i graviditetsuge 4 til 14 (6), hvilket netop betegnes som den vulnerable periode for eksponering for xenohormoner (7). Dette hænger sammen med at den embryonale udvikling af testes begynder i graviditetsuge 5-6. Det er endvidere fremført, at dizygoti er forbundet med et højere østrogenspejl end monozygoti (5). Flere studier af testes- og mammaancer har det forhøjede hormonspejl ved tvillingegraviditet som udgangspunkt. Det er interessant, at risikoen for disse cancere i yngre alder synes at være forøget blandt tvillinger som helhed og at risikoen er højere blandt dizygote (8, 9, 10).

Metode

Tvillingekohorterne blev etableret ved tilfældigt udtræk af 250 par monozygote tvillinger (500 mænd) og 250 par dizygote tvillinger (500 mænd) fra Det Danske Tvillingeregister i Odense. De enkeltfødte mænd blev udtrukket fra CPR registeret, hvor 500 par (1.000 mænd), alle bosiddende i Århus og etnisk danske, blev tilfældigt udtrukket. I alle tre kohorter var mændene i aldersgruppen 20 til 45 år.

Da kohorterne var etableret, blev der udsendt en skriftlig invitation og informationsbrev samt mulighed for at tilmelde sig. Undersøgelsesdata omfatter spørgeskema, blodprøve og en sædprøve. Selve dataindsamlingen fandt sted på Neuroanatometisk Laboratorium, Aarhus Universitet, subsidiært ved besøg i eget hjem med mobilt sædlaboratorium.

For at opnå normal fordeling af spermatozoonkoncentrationen transformeres data med den 3. rod. Korrelationskoefficienten udregnes efter Pearsons koefficient. Ved brug af SAS GLM procedure udregnes p-værdier mellem de tre grupper brødre efter en log transformering af data, hvor der er taget højde for abstinentid.

1 Arbejdsmedicinsk Klinik, Århus Kommunehospital

2 Neurobiologisk Afdeling, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet

3 Epidemiologisk Forskningsenhed, Aarhus Universitet

Resultater

Den gennemsnitlige deltagelsesprocent var 39% (39.5% for enkeltfødte brødre, 37% for monozygote tvillinger og 39.4% for dizygote tvillinger).

Der er ingen statistisk forskel i sædkoncentrationerne mellem de tre grupper mænd. Vi så også på forskellen relateret til søskende status, og vi fandt ingen.

	Enkeltfødte brødre N =102	Monozygote Tvillinger (MZ) N=100	Dizygote tvillinger (DZ) N=102
Sædcelleconcentration(mill/ml) Mean (SD)	73.5 (62.8)	87.6 ¹ (78.0)	71.0 ² (61.8)
Median (mill/ml)	61.0	71.5	54.0
Korrelationskoefficienter (SG)	0.26 (-0.02-0.50)	0.55 (0.32-0.72)	0.28 (0.005-0.46)

Tabel. Fordeling af spermatozokoncentrationen og korrelationskoefficienter i de 3 grupper af brødre.

1) Monozygote versus enkeltfødte: $p = 0.43$ 2) Dizygote versus enkeltfødte: $p = 0.26$

Konklusion

Den højere sædkoncentration hos monozygote tvillinger tyder ikke på, at en i gennemsnit fordoblet østrogenkoncentration i graviditeten spiller en rolle for testesudviklingen. Dermed vil en væsentlig lavere xenohormonel påvirkning på østrogenreceptoren heller ikke forventes at kunne nedsætte sædproduktionen. Disse præliminære data støtter ikke den miljømedicinske hormonhypotese. Den høje korrelation mellem monozygotote tvillinger i forhold til enkeltfødte brødre og dizygote tvillinger indikerer en vis hereditær faktor, ansvarlig for den mandlige reproduktion.

Referencer:

- 1) Giwercman A, Carlsen E, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: a review. Environ Health Perspect 1993;101, Suppl 2:65-71.

- 2) Kappel B, Hansen K, Moller J, Faaborg Andersen J. Human placental lactogen and dU-estrogen levels in normal twin pregnancies. Acta Genet Med Gemellol Roma 1985;34:59-65.
- 3) TambyRaja RL, Ratnam SS. Plasma steroid changes in twin pregnancies. Prog Clin Biol Res 1981;69A:189-195.
- 4) Ikeno N, Takahashi K. [Studies on changes in serum estrone, estradiol, estriol, DHA-S, and cortisol and urinary estriol excretion]. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1985;37:99-106.
- 5) Batra S, Sjoberg NO, Aberg A. Human placental lactogen, estradiol-17beta, and progesterone levels in the third trimester and their respective values for detecting twin pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1978;13: 69-72.

-
- 6) Johnson R, Bolton VN, Riddle AF, Riddle AF, Sharma V, Nicolaides K, Grudzinskas JG, Collins WP. Interactions between the embryo and corpus luteum. *Human Repro* 1993;8: 1496-1501.
 - 7) Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *The Lancet*. 1993;341:1392-1395.
 - 8) Henderson B, Ross R, Pike M, Depue R. Epidemiology of testis cancer. In: Skinner D, ed. *Urological cancer*. New York: Grune and Stratton, 1983;237-250.
 - 9) Braun MM, Ahlbom A, Floderus B, Brinton LA, Hoover RN. Effect of twinship on incidence of cancer of the testis, breast, and other sites (Sweden). *Cancer Causes Control* 1995;6:519-524.
 - 10) Weiss HA, Potischman NA, Brinton LA, et al. Prenatal and perinatal risk factors for breast cancer in young women. *Epidemiology* 1997;8:181-187.

Børn og Støj som EU projekt

*Marie Louise Bistrup og Lis Marie Keiding,
Statens Institut for Folkesundhed*

Baggrund

Statens Institut for Folkesundhed tog i efteråret 1999 initiativ til at samle en gruppe europæiske støjforskere med henblik på at indsamle og analysere forskningsresultater om støjens virkninger på børn. Støj er en miljøfaktor på linie med f.eks. kemikalier eller luftforurening, og støj udspiller sig i mange forebyggelsesmiljøer, i skolen, i daginstitutioner og i lokalsamfundet. Støjens virkninger på børn er et underudforsket område, hvilket bl.a. kom frem på Teknologirådets konsensuskonference om støj den 12.-15. maj 2000.

Den internationale dimension i projektet udspringer fra deltagelse i *the International Network on Children's Environment, Health and Safety, INCHEs*. Dette netværk har sat fokus på børns særlige sårbarhed over for visse miljøfaktorer og på børns ret til et sundt og sikkert

miljø. SIF deltager i koordineringen af netværkets europæiske aktiviteter.

Formål

Formålet med projektet er at beskrive den eksisterende viden om støjens virkninger på børn gennem:

- at etablere en oversigt over resultaterne af forskning i effekter på børn af støj, herunder de sundhedsmæssige og kognitive effekter og effekt på velbefindendet;
- at beskrive forskellige måder at afgrænse begrebet støj og herunder beskrive forskellige kulturelle og professionelle opfattelser;
- at få indsigt i risikopfattelsen ved støj hos børn og hos de professionelle, der arbejder med børn, og
- at identificere områder med behov for ny eller yderligere forskning.

Materiale og metode

Undersøgelsen bygger på internationale forskningsresultater og på spørgeskemaundersøgelser af børns og professionelles opfattelse af støj. Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med partnere fra Holland, Portugal og Sverige. I samarbejde med WHO afholdt Statens Institut for Folkesundhed den 19.-20. juni 2000 et internationalt seminar: *Children and noise: Health effects, perceptions of risk and definitions of noise*, med deltagelse af 25 europæiske støjforskere.

En undersøgelse foretaget af BUPL viser, at børn i daginstitutioner regelmæssigt udsættes for støjniveauer, som på en arbejdsplads for voksne ville udløse krav om anvendelse af høreværn. Børn i skoler er ligeledes ofte udsat for støj i betydeligt omfang. Forsøg viser, at børn i støjende omgivelser har vanskeligere ved at tilegne sig viden, deres hukommelse lider og stresshormoner påvirkes, sammenlignet med børn i mindre støjende omgivelser.

Midler

Gruppen fik i 2000 midler fra EUs program

vedrørende forureningsrelaterede sygdomme til projektet *Health effects of noise on children and perception of the risk of noise*.

Forventede resultater

Støjforskernes resultater og arbejdet på det internationale seminar vil blive fremstillet i en rapport, som SIF redigerer til offentliggørelse omkring årsskiftet 2000-01. Projektet ønskes fulgt op med en indsats for at samle eksempler på effektive initiativer til at forebygge sundheds- og velfærdsmæssige skader af støj hos børn.

Projektet *Health effects of noise on children and perception of the risk of noise* støttes af EU ved Grant Agreement no S12.143779 (99CVF2-601).

Eksposering for ozon giver DNA skader i mus

Jette Bornholdt, Marianne Dybdahl, Ulla Vogel og Håkan Wallin, Arbejdsmiljøinstituttet

Ozon findes naturligt i miljøet omkring os, idet UV-lys kan omdanne ilt til ozon. Ved forurening i byerne kan man måle forhøjede ozonkoncentrationer i luften. Endvidere kan elektriske apparater som f.eks. laserprintere og fotokopimaskiner udskille ozon ved brug. Også ved svejsning bliver der dannet store mængder ozon.

Ozon består af 3 iltmolekyler og er derfor en potent oxidant. Ved indånding kan ozon reagere med forskellige biologiske komponenter i luftvejene, f.eks. vandige væsker og cellemembraner. Der er påvist forskellige toksikologiske effekter af ozonindånding, som f.eks. reduceret luftvejsfunktion, luftvejsirritation og en øget frekvens af luftvejsinflammation. Det er i mindre grad undersøgt, hvorvidt ozon giver DNA skader. Vi har på Arbejdsmiljøinstituttet undersøgt, hvorvidt en kortvarig udsættelse for ozon medfører inflammation og akutte DNA skader hos mus.

Induktion af cytokiner er en god markør til måling af inflammatorisk respons, da cytokiner

medvirker i regulationen af inflammation. Vi fandt, at der i mus, eksponeret for 2 ppm ozon i 90 minutter, skete en 120-folds induktion af cytokin IL-6 i forhold til kontrolniveauet. Induktionen toppede ca. 150 minutter efter eksponering. Cytokinniveauet blev målt ved kvantitativ PCR på mRNA, oprenset fra musedyr.

Til måling af akutte DNA skader brugte vi Comet metoden. Comet metoden måler omfanget af DNA strengbrud, der bliver induceret af stoffet selv eller opstår som følge af DNA reparation. Comet metoden er derfor velegnet til karakterisering af, hvorvidt et stof virker mutagen. Ved den ovennævnte eksponering målt en 2,5 folds øgning af strengbrud. Ved en eksponering på 1 ppm i 90 min, fandt vi 1,6 folds øgning af strengbrud i de eksponerede dyr i forhold til kontroldyrerne.

Grænseværdien for arbejdsmiljøet er 0,1 ppm i 8 timer (d.v.s. sammenlagt 0,8 ppm). Dosis i den valgte eksponering svarer sammenlagt til en dosis 4 gange over det, man reelt kan blive eksponeret for på en arbejdsdag.

Kan genetisk/metabolisk polymorfisme indvirke på flavonoiders helbredsfrøende egenskaber?

V. Breinholt¹, E. A. Offord², C. Brouwer³, S.E. Rasmussen³, K. Brøsen⁴, T.H. Friedberg⁵

Flavonoids belong to the class of low molecular weight phenols that are widely distributed throughout the plant kingdom with more than 3,000 different flavonoids identified this far.

¹ Institute of Food Safety and Toxicology, Division of Biochemical and Molecular Toxicology, Danish Veterinary and Food Administration

² Nestlé Research Center, Molecular Nutrition Group, Lausanne, Switzerland

³ St. Radboud, Laboratory of Pediatrics and Neurology, Center for Pediatric Hematology/Oncology, Nijmegen, the Netherlands

⁴ Department of Clinical Pharmacology, Institute of Medical Biology, Odense University

⁵ Biomedical Research Centre, University of Dundee, Ninewells Hospital and Medical School, Scotland, UK.

Their basic chemical structure consists of two benzene rings that are linked by a heterocyclic pyrane or pyrone ring. This structure allows multiple patterns and substitutions that give rise to various subclasses such as isoflavonoids, flavones, catechins and anthocyanins. Despite the great similarity in overall structure between subgroups and within members of the subgroups, the biochemical and biological properties vary considerably with only minor modifications of the flavonoid structure. For instance the number and specific position of hydroxyl groups on the three-ring structure thus determine whether the compound exhibit estrogenic activity or not (1) or function as an *in vivo* or an *in vitro* antioxidant (2,3). The cytotoxic (4), mutagenic (5,6) or antimutagenic potential (7) of the flavonoids is also graduated according to the substitution pattern. The increasing awareness that only minor alterations of the flavonoid structure can impact on the associated biological properties have increased the need for detailed studies on the biotransformation of flavonoids and investigation of the potential properties of the resulting metabolites. Recent studies from this laboratory suggest that flavonoids, which are believed to be important dietary protective factors against cancer and atherosclerosis, are extensively metabolized by cytochrome P450 (P450) giving rise to metabolites with associated biological activities distinctly different from those of the parent compound (4,8,9). Dependent on the extent of biotransformation, it could be speculated that some of the flavonoid metabolites rather than the parent compound might mediate the biological response. As the expression pattern of P450 isoforms differs greatly between individuals and some P450 isoforms are polymorphic, it could be speculated that individual differences in the ability to biotransform flavonoids or other anticarcinogens, may render some individuals more or less refractory to dietary cancer intervention. On this basis it could be speculated that individual differences in cancer susceptibility may not solely be due to inter-individual differences in metabolic activation and detoxification of carcinogens, but may also in part

result from differences in the metabolism of anticarcinogens, giving rise to metabolites with a biological activity that differs from the parent compound.

References

- 1) Breinholt V, Larsen J.C. Detection of weak estrogenic flavonoids using a recombinant yeast strain and a modified MCF7 cell proliferation assay. *Chem Res Toxicol* 1998;1: 622-626.
- 2) Breinholt V, Lauridsen ST, Dragsted LO. Differential effects of dietary flavonoids on drug metabolizing and antioxidant enzymes in female rat. *Xenobiotica* 1999;29:1227-1240.
- 3) Vinson JA. Flavonoids in foods as *in vitro* and *in vivo* antioxidants. *Adv Exp Med Biol* 1998; 439:151-164.
- 4) Breinholt V, Dragsted L. Structure cytotoxicity relationships of dietary flavonoids. *In vitro Mol Tox* 1998;1:193-201.
- 5) Rueff J, Gaspar J, Laires A. Structural requirements for mutagenicity of flavonoids upon nitrosation. A structure-activity study. *Mutagenesis* 1995;10(4):325-328.
- 6) Jurado J, Alejandro-Duran E, Alonso-Moraga A, Pueyo C. Study on the mutagenic activity of 13 bioflavonoids with the Salmonella Ara test. *Mutagenesis* 1991;6:289-295.
- 7) Edenharder R, Rauscher R, Platt KL. The inhibition by flavonoids of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline metabolic activation to a mutagen: a structure-activity relationship study. *Mut Res* 1997;379:21-32.
- 8) Breinholt V, Hossaini A, Svendsen GW, Brouwer C, Nielsen SE. *In vivo* estrogenic activity of dietary flavonoids. Importance of estrogen receptor distribution, bioavailability and metabolism. *Fd Chem Toxicol* 2000;38: 555-564.
- 9) Nielsen SE, Breinholt V, Justesen U, Cornett C, Dragsted LO. *In vitro* biotransformation of flavonoids by rat liver microsomes. *Xenobiotica* 1998; 28: 389-401.

Hormonforstyrrende stoffer - udfordring og fremtidig strategi

Poul Bo Larsen, Miljøstyrelsen, Kontoret for Biocid- og Kemikalievurdering

Siden debatten for alvor tog fat i midten af 90'erne om mulige miljøskadelige og sundhedsskadelige effekter som følge af kemiske stoffer med hormonforstyrrende effekter har myndighederne været optaget af, hvordan hensyntagen til hormonforstyrrende effekter kan indarbejdes i reguleringen af kemikalier, og hvorledes anvendelse og påvirkning med disse stoffer kan reduceres.

Fokus på området har fået EU-kommissionen til at udarbejde en strategi på området, som i marts 2000 blev besluttet i ministerrådet. Strategien er opdelt i tre tidsopdelte faser (kort, mellemlangt og langt sigt) og omhandler dels de umiddelbare regulatoriske muligheder og administrative behov fra myndighedernes side og dels behov med hensyn til opnåelse af øget viden og en koordineret og styrket forskningsindsats på området.

I indlægget omtales elementerne og dansk holdning til denne strategi, samt de udfordringer, der for de enkelte lande og deres myndigheder ligger i at leve op til strategien. Endvidere omtales de konkrete initiativer, der herhjemme er foregået på området.