
miljø og sundhed

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter

Formidlingsblad nr. 21, april 2003

Læs i dette nummer om

biomarkører

hormonforstyrrende stoffer og sædkvalitet

arbejds miljø, inflammation og iskæmisk hjertesygdom

mikrobiologi og epidemiologi

dræbertågen i London

Se også

aktuelle publikationer

kalender 2003

Indhold

Biomarkører – accepterede eller stadig kontroversielle i Danmark 4

Hormonforstyrrende stoffer og sædkvalitet. Hvad siger epidemiologien?. 9

Arbejdsmiljø, inflammation og iskæmisk hjertesygdom 16

Mikrobiologi og epidemiologi – hånd i hånd 22

Dræbertågen i London..... 25

Aktuelle publikationer..... 27

Kalender 2003 28

Miljø og sundhed

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

Udgives af:

Indenrigs- og Sundhedsministeriets
Miljømedicinske Forskningscenter

Redaktion:

Finn Gyntelberg (ansv.)
Lis Keiding
Hilde Balling

9. årgang, nr. 21, april 2003.

ISSN, trykt udgave 1395-5241

ISSN, elektronisk udgave 1601-4146

URL: <http://www.ismf.dk/blad/ms0301.pdf>

Ny rapport om miljøfaktorer

Miljøfaktorer i danskernes hverdag - med særligt fokus på boligmiljø. Resultater fra undersøgelse af danskernes sundhed og sygelighed i 2000. Redigeret af Lis Keiding.

Miljøet i bred forstand kan spille en betydelig rolle for sundhed og velbefindende i hverdagen. Forebyggelse af miljørelaterede gener, symptomer og sygdomme forudsætter viden om de vigtigste miljøfaktorer. I Sundheds- og sygelighedsundersøgelsen 2000 (SUSY-2000), som er gennemført af Statens Institut for Folkesundhed (SIF), blev det således fundet relevant at prioritere et særligt tema om miljøfaktorer.

Den nyligt offentliggjorte rapport om miljøtemaet er udarbejdet af Statens Institut for Folkesundhed (SIF) i samarbejde med Statens Byggeforskningsinstitut (By og Byg). Forfattergruppen har bestået af Lis Keiding, Lars Gunnarsen, Nils Rosdahl, Mette Machon, Ralf Møller og Ole Valbjørn.

Med resultater fra SUSY-2000 er det første gang, at miljøet i og nær boligen er beskrevet bredt på grundlag af personrelaterede oplysninger fra et repræsentativt udsnit af voksne danskere. Med denne rapport om miljøfaktorer i danskernes hverdag er det først og fremmest hensigten at give en oversigt over de data, der nu foreligger inden for miljøtemaet, hvor der er særligt fokus på boligmiljøet. Data er opdelt i befolkningsgrupper efter køn, alder, uddannelse, socioøkonomisk gruppe, samlivsstatus, om der er børn i boligen, amt samt boligtype.

Der er anvendt data dels fra den samlede stikprøve af voksne danskere, som blev interviewet personligt i SUSY-2000, i alt 16.690 personer, dels fra en del af den samlede stikprøve, den nationalt repræsentative stikprøve, hvor 4.357 personer deltog i interviews, og 3.800 personer udfyldte et supplerende spørgeskema. Herudover er der indhentet en række data om den sidstnævnte stikprøves boligforhold via Bygnings- og Boligregistret, BBR.

Der er tidligere udgivet en generel rapport om undersøgelsen Sundhed og sygelighed i Danmark 2000. I rapporten om miljøfaktorer i danskernes hverdag præsenteres resultaterne under følgende overskrifter:

- Boligens type og størrelse
- Boligforhold
- Anvendelse af boligen og adfærd af betydning for indemiljøet
- Gener i boligen
- Udsættelse for tobaksrøg
- Belastninger fra trafik i nærmiljøet
- Oplevelse af risiko for eget helbred ved forskellige miljøforhold
- Selvrapporteret sammenhæng mellem sygdom eller symptomer og miljøforhold

Den umiddelbare anvendelse af rapporten forventes at være til opslag inden for forskellige af de analyserede emner. Forskellige aktører inden for miljø og sundhed, herunder administratorer og praktikere centralt og lokalt, forskere og politikere, kan således få et indtryk af, hvordan en række dagligdags miljøforhold er for danskerne, og hvordan de oplever at være påvirket heraf. Dette kan så indgå som en del af prioriteringen af, hvad der skal gøres mere ved inden for forebyggelse og forskning. Resultaterne giver også mulighed for, at der ved indsatserne lægges vægt på at inddrage de grupper af befolkningen, som har vist sig at have særlige behov for miljømæssige forbedringer i dagligdagen.

Rapporten kan købes for 240,- kr. ved henvendelse til:

Statens Institut for Folkesundhed,
Svanemøllevej 25, 2100 København Ø.
Tlf. 3920 7777, fax 3920 8010
e-mail: sif@si-folkesundhed.dk
Eller via instituttets hjemmeside:
www.si-folkesundhed.dk

Biomarkører – accepterede eller stadig kontroversielle i Danmark

Af Lisbeth E. Knudsen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Da redaktionen kontaktede mig om denne artikel, blev jeg glad for at kunne levere et indlæg i en diskussion, som har pågået i mange år i Danmark: Er det acceptabelt at måle på menneskers udsættelse i vævsvæsker frem for at koncentrere sig om eksponeringen. Det var således i mange år et dogme i arbejdsmedicinen, at biologiske målinger individualiserede evt. problemer med en skadelig udsættelse og fjernede fokus fra kilderne til udsættelsen. Biologiske målinger var et redskab til at sortere arbejdskraften.

Jeg kan ligeså godt røbe med det samme, at mit svar er, at det er uacceptabelt ikke at anvende et så nyttigt redskab. Men selvfølgelig skal en række redelighedskriterier være opfyldt. Jeg har valgt at belyse mit indlæg med danske eksempler, med hovedvægt på biomarkører for genotoksisk eksponering.

Hvad er en biomarkør?

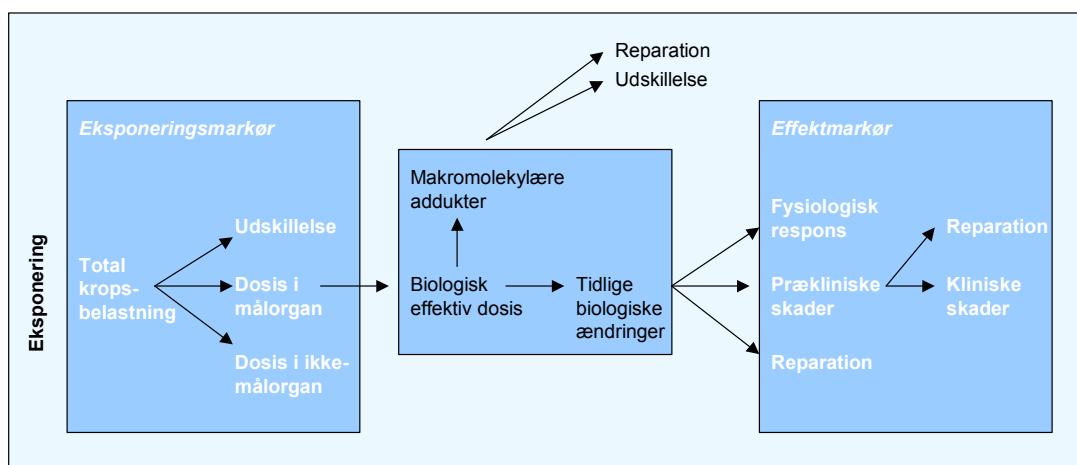
IARC's definition fra 1997 er "Any substance, structure or process that can be measured in the

body or its products and may influence or predict the incidence or outcome of disease".

Biomarkører kan være målinger af koncentrationer af specifikke kemiske forbindelser eller deres nedbrydningsprodukter, de kan være mål for biologisk effektive doser eller mål for effekt. Nedenstående figur fra basisbog i toksikologi (1) illustrerer de forskellige typer af biomarkører.

Et nyere skud på stammen af biomarkører er mål for individuel følsomhed, ofte i form af test for om et givet gen er tilstede i muteret form. Hvis mere end 1% af befolkningen bærer en mutation, kaldes det polymorfi.

Ved anvendelsen af biomarkører i risikovurdering er det væsentligt at målingerne er valideret således, at såvel laboratoriemetoden er i orden, som at sammenhængen mellem en given koncentration og effekt er kendt (dosis-respons). Kendskab hertil vil typisk komme fra toksikologiske eller epidemiologiske undersøgelser.



Eksponerings- og effektmarkører. Reproduceret fra Uffe Midtgård, Leif Simonsen, Lisbeth E. Knudsen (eds): Toksikologi i arbejdsmiljøet, kapitel 6, figur 6.2, Arbejdsmiljøinstituttet 1999.

I hvilke situationer anvendes biomarkører?

Nogle eksponeringer sker ved såvel indånding som indtagelse og gennem huden, og her vil en måling af luftkoncentration ikke give tilstrækkelig indsigt i personens udsættelse. Det klassiske eksempel er bly, hvor risikovurderingen bygger på grænseværdier for indhold af bly i blod. Målte koncentrationer i blod anvendes til at vurdere om der er tale om en tilladelig udsættelse, dvs. koncentrationer under grænseværdien. I de gamle akkumulatorfabrikker var det ikke ualmindeligt at sende arbejdere til udluftning i nogle uger, hvis deres blyniveau var for højt. Også andre tungmetaller og metaller kan optages af flere administrationsveje, hvorfor biomarkører vil give et mere holistisk mål for udsættelse.

Diskussionen om kræftisiko for mennesker ved udsættelse for styren fik væsentligt input, da det var muligt at måle den erkendt kræftfremkaldende metabolit styrenoxid i blod fra styrenudsatte arbejdere. Styren står således i dag på listen over kræftfremkaldende stoffer.

I overvågning af personer, potentielt udsat for radioaktiv stråling, har biomarkøren ”skader på kromosomer i blodets lymfocytter” haft stor betydning, idet der er dosis-respons sammenhæng for radioaktivitet (og en række andre udsættelser, f.eks. trafikgenereret luftforurening, svejserøg m.m.). Der er også klar prædiktivitet for øget kræftisiko ved forhøjet antal kromosomskader (2).

I et tjekkisk studie af minearbejdere udsat for radon var 1% stigning i kromosomskadeniveauet associeret med 64% stigning i kræftisiko (3). Specielt i Østeuropa har disse målinger tidligere været anvendt ved overvågning, og høje værdier har ført til flytning af personen til andet arbejde samt hygiejniske tiltag i form af forhøjet mælkeration, vitamintilskud m.m.

Sikker håndtering af cytostatika har været en diskussion i mange år, og her har anvendelse af såvel specifikke biomarkører (koncentration af et specifikt stof i blod eller urin) som mere

uspecifikke markører, som f.eks. mutagen aktivitet i urin, i flere tilfælde kunnet afsløre, at sikkerhedsforanstaltninger alligevel ikke var helt optimale (4).

Biomarkører kan derfor anvendes til følsom detektion af såvel specifik som mindre specifik udsættelse. Et eksempel på det sidste er gartneres udsættelse for en række pesticider, hvor en nylig undersøgelse afslørede et øget antal forbigående kromosomskader (gaps) hen over sprøjtningssæsonen (5). Også rygeres udsættelse for oxidativt stress kan måles i nedsat C-vitamin niveau (6), ligesom trafikforurening giver oxidativt stress (7).

Danske erfaringer

Biomarkører har været målt i mange år, især i Arbejdsmiljøinstituttets laboratorier, på universiteterne og i klinisk kemiske afdelinger. Jytte Molin Christensen, tidligere Arbejdsmiljøinstituttet, har således medvirket i stort set alle danske metalanalyser i blod og urin i en meget lang årrække samt i en række målinger af opløsningsmidler og deres metabolitter (f.eks. 8). Åse Marie Hansen har udviklet og forfinet først analysemetoder til forbrændingsprodukter som PAH (9) og senere stress biomarkører (10), og sideløbende fulgte toksikologisk afdeling på AMI med i udvikling af markører for genotoksisk eksponering, tidlig effekt og DNA reparation. Dette har i stor udstrækning været i samarbejde med Steffen Loft på Københavns Universitet og Herman Autrup på Århus Universitet. Fra Odense har Philippe Grandjean bidraget med internationalt skelsættende data om miljøeksponeringer og universitetet har haft mange aktiviteter omkring målinger for udsættelse for tungmetaller (11) og bekæmpelsesmidler (12).

Målingerne af biomarkører har som oftest været dele af forskningsprojekter, typisk med afsæt på AMI, universiteterne eller de arbejdsmedicinske klinikker. Det er mit klare indtryk, at denne forsknings- og udredningsaktivitet i dag er forsvindende i Danmark, dels som følge af reelle forbedringer i arbejdsmiljøet og dels i

konsekvens af ændret fokus fra kemiske påvirkninger til fysiologiske og psykiske påvirkninger. Der findes potentialer i at udvikle biomarkører også inden for disse områder, og forhåbentlig kan erfaringerne fra tidligere anvendes.

Undersøgelser af rustfrit stålsvejseres udsættelser for metaller og arveanlægsskader (13) samt sædkvalitet (14) har dels medvirket til nedsættelse af grænseværdien for udsættelse for svejserøg og kromosomanalyserne udgør samtidig et af elementerne i et større europæisk studie, der validerer den prædiktive værdi af kromosomskader i forhold til kræftudvikling.

Der er en klar sammenhæng mellem højt niveau af kromosomskade og øget kræftisiko og denne øgede risiko holder sig i mange år efter den målte kromosomskade (2). Ser man på sammenhængen mellem årsagerne til høje kromosomværdier - arbejdsmiljøeksponeringer, tobaksrygning og genetiske dispositioner, tyder sidstnævnte på at være mest betydende (2). Bestræbelser er i gang for på tilsvarende vis at validere biomarkører som DNA-addukter (hvor der er fundet en sammenhæng mellem addukt af aromatisk amin og blærecancer (15)) samt en anden biomarkør for genotoksisitet, HPRT-mutationer.

Perspektiver

Biomarkører er kommet for at blive og flere områder vil tage dem ind i eksponerings- og risikovurdering. Der er samlet megen erfaring ved udvikling og validering af biomarkører, hvilket kan anvendes inden for de nye områder. Et eksempel herpå er projektet "Nordisk strategi for måling af fysiologiske indikatorer som effektmål for stressorer i arbejdsmiljøet", som er bygget op efter samme koncept som et tidligere nordisk projekt om kromosomskader og arbejdsmiljø.

Pålidelige måleresultater kræver ordentlig kvalitet i målingerne, hvilket er svært for laboratorier at opretholde for et stort batteri af tests, og der er derfor allerede nu en tendens til at udveksle prøver på tværs af landegrænser, idet la-

boratorier i nogle lande specialiserer sig i f.eks. specifikke DNA adduktmålinger, genotypning for visse polymorfier eller analyser for særlige kemikalier.

Målingerne på tværs af grænser omfatter også prøveindsamling fra mere eksponerede befolkninger i Østeuropa (16), Kina, Thailand (17) eller Afrika.

Etiske aspekter

Deltagelse i undersøgelser med biomarkører forudgås af informeret samtykke fra undersøgelsespersonerne, som på forhånd informeres om formålet med undersøgelsen, evt. skadevirkninger ved prøvetagning og om resultaterne kan forudsige risiko for sygdom. Endelig indeholder informationen oplysninger om hvorledes resultaterne videreformidles og opbevares. Det har været kotume kun at rapportere gruppevis tilbage omkring måleresultater af f.eks. kromosomskader. Disse mere uspecifikke biomarkører vil udvise en normalfordeling i måleresultater i en population, hvorfor det kan være svært at give eksakte risikoestimer for enkeltpersoner ved høje værdier. Men ligger gruppen højere end referencegruppen, vil der være grund til at mindske eksponering.

For målinger af fremmedstoffer i blod eller urin vil enhver værdi over nulpunktet eller en evt. grænseværdi repræsentere uønsket udsættelse og derfor være umiddelbar anledning til at gøre noget ved udsættelsen.

Specielt sygdomsgener kan have høj penetrans, dvs. forøget risiko og tilstedeværelse af genvariation hænger nøje sammen, og her vil hensynet til personens ret til at kende, henholdsvis ikke kende, resultatet spille ind. Nogle vil således af hensyn til familie, job og forsikringsmuligheder vælge ikke at kende resultatet, idet en viden om en negativ egenskab kan forringe personens muligheder.

Der vil derfor være flere hensyn at tage ved tilbagemelding af undersøgelsesresultater og som hovedregel er det mest almindeligt at lade per-

sonen selv afgøre om han vil kende resultatet, og derudover kun tilbagemelde resultater, hvor den sundhedsmæssige betydning er kendt.

Særlige forhold knytter sig til de registre, hvor personidentificerbare oplysninger opbevares samt evt. biobanker, som resulterer af indsamlingen af prøver. Disse er underlagt Datatilsynets bestemmelser og mest almindeligt opbevares prøverne kodet med særlige begrænsninger på hvem, der har adgang til koderne. Og det vil som regel kun være kodede, dvs. ikke identificerbare oplysninger, som kan videregives til tredjemænd.

Eksempler på biomarkører anvendt i danske undersøgelser

Stofkoncentration i blod: Bly i blod (18).

Stofkoncentration i urin: Udskillelse af f.eks. opløsningsmidler eller metaller (14).

Metabolitkoncentration i blod: Kotinin, som er en metabolit for nikotin (19).

Metabolitkoncentration i urin: Hydroxypyren, som er en PAH-metabolit (9).

Proteinaddukter: F.eks. oxiderede hæmoglobinaddukter (20).

DNA-addukter: F.eks. PAH addukter ved udsættelse for trafikforurening m.m. (20).

Acetylcholinesterase aktivitet i plasma, som er hæmmet ved udsættelse for visse pesticider (21).

Kromosomskader, Søsterkromatid udveksling, som er forøget ved udsættelser for pesticider (22).

Kromosomskader, Kromosomaberrationer, der er fundet forøget ved udsættelse for trafikgenereret luftforurening (23).

Kromosomskader, Comet assay, som er forøget ved udsættelse for oxidativt stress (24).

DNA reparation, der bl.a. kan induceres af sollyspåvirkning (25).

Genmarkører for metabolisme, f.eks. glutathiontransferase, som medvirker ved udskillelse af fremmedstoffer (23).

Referencer

1. Christensen JM, Garde AH, Hansen ÅM, Kristiansen J, Knudsen LE. *Biomarkører og biologisk monitoring*. Kapitel i basisbog i toksikologi i arbejdsmiljøet, Bind I. Arbejdsmiljøinstituttet, 1999.
2. Bonassi S, Hagmar L, Strömberg U, Montagud AH, Tinnerberg H, Forni A, Heikkilä P, Wanders S, Wilhardt P, Hansteen IL, Knudsen LE, Norppa H for the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. *Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens*. Cancer Res 2000;60:1619-25.
3. Smerhovský Z, Landa K, Rossner P, Brabec M, Zudova Z, Hola N, Pokorna Z, Mareckova J, Hurychova D. *Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations*. Environ Health Perspect 2001;109(1):41-5.
4. Knudsen LE, Hansen ÅM. *Måling af arbejdsmiljømæssig udsættelse for cytostatika*. Apoteksassistenten 1996;12:10-7.
5. Lander F, Knudsen LE, Gamborg MO, Jarvetaus H, Norppa H. *Chromosomal Aberrations in pesticide-exposed green house workers*. Scand J Work Environ Health 2000;26(5):436-42.
6. Lykkesfeldt J, Loft S, Nielsen JB, Poulsen HE. *Ascorbic acid and dehydroascorbic acid as biomarkers of oxidative stress caused by smoking*. Am J Clin Nutr 1997;65(4):959-63.
7. Loft S, Poulsen HE, Vistisen K, Knudsen LE. *Increased urinary excretion of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine, a biomarker of oxidative DNA damage, in urban bus drivers*. Mutat Res 1999;441:11-9.
8. Christensen JM, Rasmussen K. *Danske arbejderes udsættelse for trichloroethylen 1947-1987*. Ugeskr Laeger 1990;152(7):464-6.
9. Hansen ÅM, Omland Ø, Poulsen OM, Sherson D, Sigsgaard T, Christensen JM, Overgaard E. *Correlation between work process-related exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary levels of alpha-naphthol, beta-naphthylamine and 1-hydroxypyrene in iron foundry workers*. Int Arch Occup Environ Health 1994;65(6):385-94.

-
10. Hansen ÅM, Garde AH, Christensen JM, Eller NH, Netterstrom B. *Reference intervals and variation for urinary epinephrine, norepinephrine and cortisol in healthy men and women in Denmark*. Clin Chem Lab Med 2001;39(9): 842-9.
 11. Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, White RF, Jorgensen PJ, Weihe P, Debes F, Keiding N. *Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years*. Am J Epidemiol 1999;150(3):301-5.
 12. Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB. *Organiske klorerede forbindelser og brystkræft*. Ugeskr Laeger 2000; 162(7):922-6.
 13. Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, Jernes JE, Jensen GE, Jensen JC, Lundgren K, Lundsteen C, Pedersen B, Wassermann K, Wilhardt P, Wulf HC, Zebitz U. *Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders*. Mutat Res 1992;279:129-43.
 14. Bonde JP, Christensen MC. *Chromium in biological samples from low-level exposed stainless steel and mild steel welders*. Arch Environ Health 1991;46(4):225-9.
 15. Airolidi L, Orsi F, Magagnotti C, Coda R, Randone D, Casetta G, Peluso M, Hautefeuille A, Malaveille C, Vineis P. *Determinants of 4-aminobiphenyl-DNA adducts in bladder cancer biopsies*. Carcinogenesis 2002;23(5):861-6.
 16. Scheepers PTJ, Coggon D, Knudsen LE, Anzion R, Autrup H, Bogovski S, Bos RP, Dahmann D, Farmer P, Martin EA, Micka V, Muzyka V, Neumann H-G, Poole J, Schmidt-Ott A, Seiler F, Volf J, Zwirner-Baier I. *BIOMarkers for Occupational Diesel Exhaust Exposure Monitoring (BIOMODEM) - A study in underground mining*. Toxicology Letters 2002;134:305-17.
 17. Ruchirawa M, Mahidol C, Tangjarukij C, Puiock S, Jensen O, Kampeerawipakorn O, Tuntaviroon J, Aramphongphan A, Autrup H. *Exposure to genotoxins present in ambient air in Bangkok, Thailand - particle associated polycyclic aromatic hydrocarbons and biomarkers*. Sci Total Environ 2002;287(1-2):121-32.
 18. Nielsen JB, Grandjean P, Jorgensen PJ. *Blod bly koncentrationer i danskere efter indførelse af blyfri benzin*. Ugeskr Laeger 1998;60(33): 4768-71.
 19. Hansen ÅM, Garde AH, Christensen JM, Eller N, Knudsen LE, Heinrich-Ramm R. *Reference interval and subject variation in excretion of urinary metabolites of nicotine from non-smoking healthy individuals in Denmark*. Clinica Chemica Acta 2001;304(1-2):125-32.
 20. Autrup H, Daneshvar B, Dragsted LO, Gamborg M, Hansen ÅM, Loft S, Okkels H, Nielsen F, Nielsen PS, Raffin E, Wallin H, Knudsen LE. *Biomarkers for exposure to ambient air pollution – comparison of carcinogen-DNA adduct levels with other exposure markers and markers for oxidative stress*. Environ Health Perspect 1999;107:233-8.
 21. Larsen KO, Hanel HK. *Effect of exposure to organophosphorus compounds on S-cholinesterase in workers removing poisonous depots*. Scand J Work Environ Health 1982;8(3):222-6.
 22. Lander F, Ronne M. *Frequency of sister chromatid exchange and hematological effects in pesticide-exposed greenhouse sprayers*. Scand J Work Environ Health 1995;21(4):283-8.
 23. Knudsen LE, Norppa H, Gamborg MO, Nielsen PS, Okkels H, Soll-Johanning H, Raffin E, Järventaus H, Autrup H. *Chromosomal aberrations in humans induced by urban air pollution: influence of DNA Repair and Polymorphisms of Glutathione S-transferase M1 and N-Acetyltransferase 2*. Cancer Epid & Biomarkers 1999;8:303-10.
 24. Møller P, Knudsen LE, Loft S, Wallin H. *The Comet assay as a rapid test in biomonitoring occupational exposure to DNA-damaging agents and effect of confounding factors*. Cancer Epid & Biomarkers 2000;9:1005-15.
 25. Møller P, Wallin H, Holst E, Knudsen LE. *Sunlight induced DNA damage in human lymphocytes*. FASEB J 2002;16:45-53.
-

Hormonforstyrrende stoffer og sædkvalitet. Hvad siger epidemiologien?

Af Lone Storgaard og Jens Peter Bonde, Arbejdsmedicinsk Klinik, Århus Kommune Hospital

Introduktion

Interessen for miljø og mandlig reproduktion startede i 1970'erne ved opdagelsen af dibromocloropropans (DBCP) skadelige indvirkning på testiklerne (1;2). DBCP var et udbredt pesticid, der blev brugt i citrusplantager. Det var egentlig kvinderne, hvis mænd arbejdede på en DBCP fabrik, der blev opmærksomme på, at de havde et fælles problem - de kunne ikke blive gravide. Den amerikanske androlog Whorton undersøgte sædprøver fra arbejderne og fandt azospermi - ingen sædceller. Selv arbejdere der var eksponeret i kort tid havde irreversibel azospermi. Fundet gav anledning til bekymring - repræsenterede DBCP toppen af isbjerget? Siden er der udført mere end 100, fortrinsvis arbejdsmedicinske, studier af kemikaliers påvirkning af den mandlige forplantningsevne, herunder metaller, svejsning, pesticider og opløsningsmidler, men kun få overbevisende og vigtige risikofaktorer er blevet fundet (3-5).

Samtidig diskuterede man i videnskabelige tidsskrifter i 1970'erne og 80'erne om sædkvaliteten var blevet ringere gennem årene (6-9). McLeod *et al* gennemgik 10 års studier og konkluderede, at der ikke var noget fald, hvilket betød, at diskussionen gik i stå (10). Diskussionen blev reaktiveret i 1992, da en metaanalyse af 61 originale sædstudier fra de vestlige lande, publiceret fra 1938 til 1991, viste en halvering i sædtallet gennem de sidste 50 år, svarende til et fald på 1% pr. år (11). Selv om dette arbejde har været udsat for både statistisk og metodologisk kritik, er det i dag evident, at der er geografiske forskelle i sædtallet og måske er sædtallet faldet over tid nogen steder. Uanset disse usikkerheder er det et faktum, at en stor andel af danske mænd (20-40%) har et sædtal, der er betænkeligt lavt i forhold til det niveau, der

karakteriserer normal forplantningsevne - mere end 40 mill. sædceller/ml (12). Indicier på en faldende sædkvalitet sammenholdt med en tilsyneladende stigning i forekomsten af hypospadi, kryptorkisme og testikelkræft førte i 1993 til formuleringen af østrogenhypotesen (13). Hypotesen postulerer, at udsættelse for stoffer med kønshormon (østrogen) virkning i fostertilværelsen forstyrrer den normale udvikling af de mandlige kønsorganer og medfører nedsat sædkvalitet efter puberteten. Faldet i sædkvaliteten blev koblet med en øget forekomst i samme tidsperiode af østrogene stoffer, som p-piller fra slutningen af 60'erne, en ændring af kosten med et øget indhold af mejeriprodukter (køer udskiller østrogen i mælken) og en stigning af industrielle kemikalier med hormonvirkning, også kaldet xenohormoner (eks: dioxin, phthalater og organochloriner). Nogle xenohormoner akkumuleres i fødekæden grundet deres lipophile struktur og stofferne er fundet i fostervandet hos mennesker (14).

For forskningen i miljøets påvirkning af den mandlige reproduktion betød hypotesen et skift i "tidsvinduet" for en skadelig eksponering, fra den voksne mand til den gravide og ammende kvinde. I dag er østrogenhypotesen modificeret og omfatter alle stoffer, der udøver hormonvirkning, enten via metabolismen af hormoner, på receptorniveau eller ved anden indvirkning på den hormonale regulation.

Den epidemiologiske evidens

Det meste af evidensen for østrogenhypotesen stammer fra laboratorieforsøg med dyr eller cancerceller, rapporter fra dyrelivet samt stigende tendenser i forstyrrelser i de mandlige reproduktionsorganer som hypospadi, kryptorkisme, testikelkræft og det lave sædtal. Det ligger i sagens natur, at eksperimentelle forsøg på

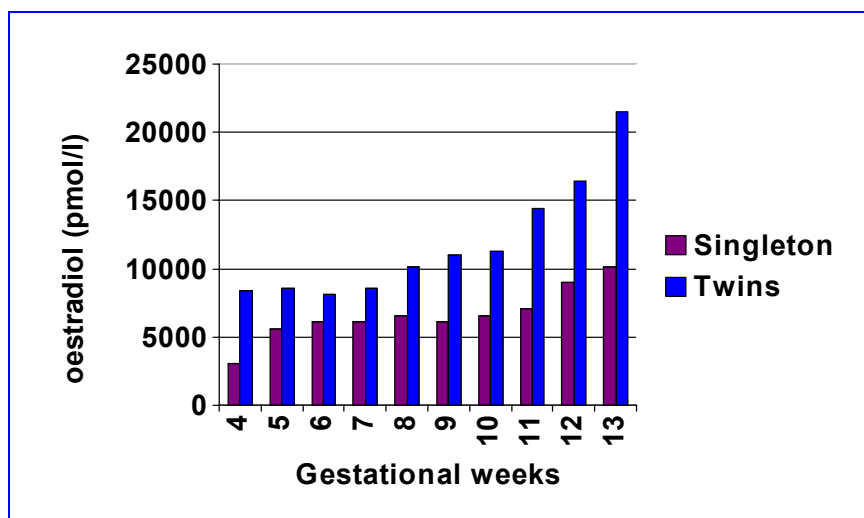
gravide kvinder ikke er en mulighed, og derfor skal vi indhente vores viden fra epidemiologien. Ved en gennemgang af publicerede epidemiologiske studier, der omhandler sædkvalitet og prænatal østrogenpåvirkning fandt vi 8 studier (15-22). Langt hovedparten af disse studier omhandler følger efter prænatal eksponering for diethylstilbestrol (DES), et østrogen med en potens, som er en million gange højere end de xenoøstrogener, der er evalueret i dag (23). DES blev brugt i slutningen af 1940'erne indtil 1971 og omkring 2 til 3 millioner gravide kvinder fik ordineret stoffet, dvs. at omkring 1 til 1,5 millioner mænd er blevet eksponeret i fostertilværelsen. DES blev brugt til behandling af truende abort, svangerskabsforgiftning, truende for tidlig fødsel og dødfødsel (24). I 1953 udførte Diekmann et klinisk kontrolleret forsøg, hvor han konkluderede, at DES ikke reducerede nogen af de nævnte graviditetskomplikationer (25). Stoffet blev taget af markedet i 1971 grundet en øget forekomst af vaginal cancer hos døtre af DES mødre (26). Sædkvalitetsstudier af det mandlige afkom til DES eksponerede mødre har vist modstridende resultater. De fleste af disse studier er gamle og behæftede med metodologiske problemer som for få deltagere, ringe oplysning om dosis og problemer i rekrutteringen af både den eksponerede og ikke eksponerede gruppe (17;18). I to DES studier var kvaliteten god, idet antallet af deltagere var høj, dosis og tidspunkt i graviditeten for eksponering sikker, ligesom rekrutteringen ikke var behæftet med problemer. Resultaterne var dog tilsyneladende modstridende. I det ene studie fandtes en lavere sædkoncentration blandt de DES udsatte (91 mill. sædceller/ml versus 115 mill./ml) (16), hvimod det andet studie ikke viste nogen forskel i sædtallet (19). Diskrepansen kan forklares ved forskelle i den gennemsnitlige dosis af DES. I det positive studie var DES dosis betydeligt højere (12 mg versus 1,4 mg). Selv om en høj dosis af DES i fostertilværelsen påvirker sædtallet, har det ikke nogen effekt på et pars ventetid til graviditet (Time To Pregnancy, TTP) (15).

Vi fandt kun et studie, der havde prenatal xenohormon eksponering som udgangspunkt, nemlig et studie fra Taiwan, hvor forurening af madolie med PCB (polychlorede biphenyler) og PCDF (dibenzofuraner) fandt sted i 1979 (20). Selvom udsættelsen under graviditeten her var stor, fandt man ingen påvirkning af sædtallet.

Der er således meget få epidemiologiske studier, der har påvist en sammenhæng mellem et lavt sædtal og eksponering for østrogen i fostertilværelsen. Faktisk fandt vi kun eet studie af god kvalitet, og det er således fortsat hypotetisk om prænatal eksponering for xenoøstrogen, der forekommer i en langt mindre mængde og med langt lavere potens end DES, har nogen indvirkning på sædtallet og dermed kan forklare den ringe sædkvalitet hos 20-40% af de danske mænd. For at komme dette nærmere udførte vi et tvillingestudie på Arbejdsmedicinsk Klinik på Århus Kommune Hospital.

Tvillingestudiet

Man kan selvfølgelig ikke eksperimentelt udsætte gravide kvinder for nok så få mængder hormoner, men ved en række graviditetstilstande findes der et højere kønshormonspejl, og det har man udnyttet i en del epidemiologiske studier. Et eksempel på dette er tvillinggraviditeter. Flere undersøgelser viser, at plasmakoncentrationen af østriol og døgnurinudskillelsen af østrogener er fra 1,7 til 3 gange højere fra graviditetsuge 24 til fødsel ved tvillinggraviditeter (27-29). Østrogenkoncentrationen i de første graviditetsuger er mindre undersøgt, men i et studie er der påvist en forhøjet plasmakoncentration af østradiol så tidligt som i graviditetsuge 4 til 14 (30), hvilket netop betegnes som den vulnerable periode for eksponering for xenohormoner (13) (figur 1). Det er ikke alene den totale mængde af østrogene hormoner, der er væsentligt højere ved tvillinggraviditeter, men også den ubundne bioaktive "koncentration", der er forhøjet. I denne periode i fostertilværelsen (graviditetsuge 5-7) anlægges testiklerne og skader så tidligt på reproduktionsorganerne frygtes at være uoprettelige. Det kan betyde, at manden får en



Figur 1. Serumkoncentrationen af østradiol hos tvilling- og singleton graviditeter fra graviditetsuge 4 til 13 (fra ref. 30).

ringere evne til at producere sæd efter puberteten. Det er interessant, at en række cancerepidemiologiske studier har vist en øget risiko for testikelcancer blandt tvillinger og især blandt tveæggede tvillinger (31-34).

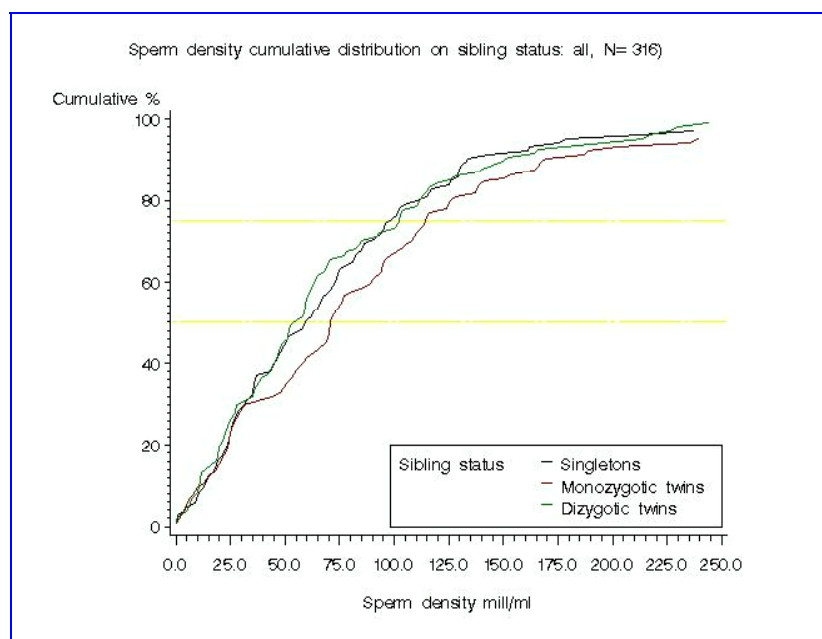
Vi udnyttede dette unikke forhold under en tvillinggraviditet og undersøgte 104 enæggede tvillingbrødre og 107 tveæggede tvillingbrødre og sammenlignede disse mænds sædkvalitet med 105 enkeltfødte brødre (22). Kohorterne blev etableret ved et udtræk fra det Danske Tvillingregister og fra CPR registret. I alt 2000 mænd blev inviteret og 778 mænd indvilligede. Dette svarer til en deltagelse på 39%. I henhold til vores styrkeberegning stoppede vi indsamlingen af sædprøver da vi opnåede 316 prøver i alt, fordelt på de tre grupper mænd som ovenfor nævnt. Overraskende fandt vi en 19% højere sædkoncentration blandt enæggede tvillinger i forhold til enkeltfødte brødre og en 9% lavere sædkoncentration blandt de tveæggede i forhold til enkeltfødte brødre (fig 2, tabel 1). Efter justering for en række forhold, så som varighed af den seksuelle abstinens, kryptorkisme, alkohol, alder, rygning, sæsonvariation og fødselsvægt, fandtes ingen forskel i sædtallet. Både mængden og potensen af de østrogener, der er tilstede under en graviditet, er meget højere

end de xenohormoner, der er evalueret i dag (23;35).

Gennem de senere år er der som nævnt fremkommet modificeringer af den oprindelige østrogenhypotese, som kan forklare de negative fund i tvillingstudiet. I et dyrestudie har det vist sig, at en ubalance i androgen/østrogen forholdet i fostertilværelsen forårsager en skadelig virkning hos rotter (36) og under en tvillinggraviditet er androgenniveauet forøget i samme grad som østrogenniveauet.

Fremtidsperspektiver

Vores miljø kan være forurenet med stoffer med hormonlignende effekter, der kan påvirke den mandlige reproduktionskapacitet i fostertilværelsen. Hvis disse stoffer har en skadelig effekt, bør de fjernes. Evidensen i dag er baseret på laboratorieforsøg med rotter og cancer-celler. Den epidemiologiske evidens er svag, men ”mangel på evidens er ikke evidens for mangel på en effekt”. Derfor er der brug for at teste hormonhypotesen i veldefinerede epidemiologiske studier af befolknings- eller erhvervsgrupper med en særlig høj udsættelse for disse stoffer i fostertilværelsen. Biopersistente organochloriner (POC), såsom flere pesticider,



Figur 2. Kumulativ plot af sædkoncentrationen blandt enkeltfødte brødre (Singletons), enæggede tvillingbrødre (Monozygote) og tveæggede tvillingbrødre (Dizygote). Fra reference 22.

Parameter	Single born brothers N=105	Monozygotic twins N=104	Dizygotic twins N=107	P1 [*]	P2 [†]	P3 [‡]
Sperm concentration (millions/mL)	60.0 (26.0-99.0)	71.5 (26.5-115.0)	55.0 (25.0-103.0)	0.65	0.78	0.42
Sperm volume (mL)	3.5 (2.8-4.5)	3.4 (2.6-4.0)	3.5 (2.5-4.5)	0.76	0.33	0.67
Sperm total count (millions)	185 (96-367)	237 (78-434)	208 (84-328)	0.83	0.86	0.47
Sperm concentration <20 million/mL						
Number (% within each group)	17 (16.2)	15 (14.4)	18 (16.8)	0.72	0.90	0.90
Morphology (WHO 1999) [§]						
% normal spermatozoa, Median	15 (10-21)	12 (6-17)	12 (7-18)	0.03	0.70	0.16
Sex hormones						
Testosterone nmol/L	22.8 (17.2-26.4)	19.8 (15.9-23.4)	20.7 (16.7-24.1)	0.16	0.99	0.34
FSH IU/L	3.9 (2.9-5.1)	3.6 (2.1-6.2)	4.4 (3.2-5.9)	0.07	0.39	0.23
LH IU/L	2.3 (1.5-2.9)	2.3 (1.6-3.0)	2.4 (1.8-3.4)	0.12	0.04	0.04
Inhibin B (pg/mL)	195 (155-255)	155 (120-243)	165 (131-210)	0.004	0.43	0.07

^{*)} P1 is the adjusted p value Single born brothers versus Monozygotic twins. Adjusted for duration of sexual abstinence, urogenital disorders, alcohol, age, smoking, season, and birth weight.

^{†)} P2 is the adjusted p value Single born brothers versus Dizygotic twins. Adjusted for duration of sexual abstinence, urogenital disorders, alcohol, age, smoking, season, and birth weight.

^{‡)} P3 is the adjusted p value Single born brothers versus all Twins. Adjusted for duration of sexual abstinence, urogenital disorders, alcohol, age, smoking, season, and birth weight.

^{§)} Morphology scored according to WHO's manual 1999 guidelines.

^{¶)} Also adjusted for sampling time.

Tabel 1: Sæd og kønshormon karakteristika, rå værdier, Median (25-75 percentil). Fra reference 22.

akkumuleres i fødekæden. Et højt indhold af POC er fundet i marine fødeemner (37). Inuitterne i Grønland er en sådan eksponeret gruppe, hvis deres føde består af den traditionelle fangerkost. Dyreforsøg har vist, at prænatal eksponering for POC er associeret med en reduktion af den mandlige fertilitet og effekten ser ud til at skyldes en hormoneffekt (38). Svenske fiskere fra østkysten, hvor en stor bestanddel af kosten består af fisk fra det forurenede Baltiske hav, har tre gange så høje POC værdier i blodet som svenske vestkystfiskere (39). En anden population med en kendt prænatal eksponering er indbyggerne i Seveso i Italien, hvor en fabrik, der producerede herbicidet 2,4,5-trichlorophenol (TCP), eksploderede i 1976. TCP er et dioxin med en kendt hormonlignende effekt (40). I alle disse populationer er der en unik mulighed for at undersøge den mandlige reproduktionskapacitet blandt sønner af de eksponerede mødre - en mulighed, der bør udnyttes.

Afslutningsvis bør det nævnes, at der findes andre hypoteser, der kan forklare den ringe sædkvalitet blandt især danske mænd. Det er interessant, at der er observeret store geografiske forskelle i sædtallet inden for Norden. Især finske mænd har været en undtagelse ved at have høje sædtal, der ikke har en faldende tendens over tid i modsætning til danske mænd (41). Der er forskel i livsstilsfaktorer blandt danske og finske gravide i blandt andet tobaksforbruget. Danske kvinder ryger i langt højere grad end finske kvinder, og rygning under graviditeten har været associeret med en forlænget ventetid til graviditet (TTP) hos sønnerne (42). Af andre hypoteser skal kort nævnes, at faldet i sædkvalitet har været relateret til fysiske faktorer (43), ændring i familiestørrelsen (44) samt mere fritid, der fører til kortere abstinensid (45).

Vi har stadig lang vej at gå før en nærmere forklaring på danske mænds faldende sædkvalitet er i sigte - og det er på ingen måde givet, at hormonforstyrrende stoffer er den eneste forklaring.

Projektet har modtaget støtte fra Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenters fond.

Referencer

1. Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. *Infertility in male pesticide workers*. Lancet 1977;2(8051):1259-61.
2. Whorton D, Milby TH, Krauss RM, Stubbs HA. *Testicular function in DBCP exposed pesticide workers*. J Occup Med 1979;21(3):161-6.
3. Lahdetie J. *Occupation- and exposure-related studies on human sperm*. J Occup Environ Med 1995;37(8):922-30.
4. Bonde JP, Giwercman A. *Occupational hazards to male fecundity*. Reproductive Medicine Review 1995;4:59-73.
5. Rosenberg MJ, Feldblum PJ, Marshall EG. *Occupational influences on reproduction: a review of recent literature*. J Occup Med 1987;29(7):584-91.
6. Bostofte E, Serup J, Rebbe H. *Has the fertility of Danish men declined through the years in terms of semen quality? A comparison of semen qualities between 1952 and 1972*. Int J Fertil 1983;28(2):91-5.
7. James WH. *Secular trend in reported sperm counts*. Andrologia 1980;12(4):381-8.
8. Leto S, Frensilli FJ. *Changing parameters of donor semen*. Fertil Steril 1981;36(6):766-70.
9. Osser S, Liedholm P, Ranstam J. *Depressed semen quality: a study over two decades*. Arch Androl 1984;12(1):113-6.
10. MacLeod J, Wang Y. *Male fertility potential in terms of semen quality: a review of the past, a study of the present*. Fertil Steril 1979;31(2):103-16.
11. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. *Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years [see comments]*. BMJ 1992;305(6854):609-13.

-
12. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB et al. *Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners* [see comments]. *Lancet* 1998; 352(9135):1172-77.
 13. Sharpe RM, Skakkebaek NE. *Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?* [see comments]. *Lancet* 1993;341(8857):1392-5.
 14. de Moor P, Joossens JV. *An inverse relation between body weight and the activity of the steroid binding -globulin in human plasma.* *Steroidologia* 1970;1(3):129-36.
 15. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Hornsby PP, Herbst AL. *Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol.* *N Engl J Med* 1995;332(21):1411-6.
 16. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH, Schoenberg HW. *Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities.* *J Urol* 1979;122(1):36-9.
 17. Andonian RW, Kessler R. *Transplacental exposure to diethylstilbestrol in men.* *Urology* 1979;13(3):276-9.
 18. Stenchever MA, Williamson RA, Leonard J, Karp LE, Ley B, Shy K et al. *Possible relationship between in utero diethylstilbestrol exposure and male fertility.* *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(2):186-93.
 19. Leary FJ, Resseguie LJ, Kurland LT, O'Brien PC, Emslander RF, Noller KL. *Males exposed in utero to diethylstilbestrol.* *JAMA* 1984; 252(21):2984-9.
 20. Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH. *Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans.* *Lancet* 2000;356(9237):1240-1.
 21. Ozturk O, Armstrong K, Bhattacharya S, Templeton A. *Fetal antecedents of male factor sub-fertility: how important is birthweight?* *Hum Reprod* 2001;16(10):2238-41.
 22. Storgaard L, Bonde JP, Ernst E, Andersen CY, Kyvik KO, Olsen J. *Effect of prenatal exposure to oestrogen on quality of semen: comparison of twins and singleton brothers.* *BMJ* 2002; 325[7358]:252-3.
 23. Safe SH. *Endocrine disruptors and human health - is there a problem? An update.* *Environ Health Perspect* 2000;108(6):487-93.
 24. Stillman RJ. *In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring.* *Am J Obstet Gynecol* 1982;142(7):905-21.
 25. Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE, Gabbe SG. *Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value?* 1953. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(6):1572-3.
 26. Herbst AL, Scully RE. *Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas).* *Cancer* 1970;25(4):745-57.
 27. 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(1-2):59-65.
 28. 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(1):99-106.
 29. TambyRaja RL, Ratnam SS. *Plasma steroid changes in twin pregnancies.* *Prog Clin Biol Res* 1981;69A:189-95.
 30. Johnson MR, Bolton VN, Riddle AF, Sharma V, Nicolaides K, Grudzinskas JG et al. *Interactions between the embryo and corpus luteum.* *Hum Reprod* 1993;8(9):1496-1501.
 31. Braun MM, Caporaso NE, Page WF, Hoover RN. *Prevalence of a history of testicular cancer in a cohort of elderly twins.* *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1995;44(3-4):189-92.
-

-
32. 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(6):519-24.
33. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NE. *Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology* [see comments]. *Lancet* 1997; 350(9093):1723-8.
34. Dieckmann KP, Endsien G, Pichlmeier U. *How valid is the prenatal estrogen excess hypothesis of testicular germ cell cancer? A case control study on hormone-related factors*. *Eur Urol* 2001;40(6):677-83.
35. Daston GP, Gooch JW, Breslin WJ, Shuey DL, Nikiforov AI, Fico TA et al. *Environmental estrogens and reproductive health: a discussion of the human and environmental data*. *Reprod Toxicol* 1997;11(4):465-81.
36. McKinnell C, Atanassova N, Williams K, Fisher JS, Walker M, Turner KJ et al. *Suppression of androgen action and the induction of gross abnormalities of the reproductive tract in male rats treated neonatally with diethylstilbestrol*. *J Androl* 2001;22(2):323-38.
37. Bjerregaard P, Dewailly E, Ayotte P, Pars T, Ferron L, Mulvad G. *Exposure of Inuit in Greenland to organochlorines through the marine diet*. *J Toxicol Environ Health A* 2001; 62(2):69-81.
38. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. *Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist*. *Nature* 1995;375(6532): 581-5.
39. Svensson BG, Nilsson A, Jonsson E, Schutz A, Akesson B, Hagmar L. *Fish consumption and exposure to persistent organochlorine compounds, mercury, selenium and methylamines among Swedish fishermen*. *Scand J Work Environ Health* 1995;21(2):96-105.
40. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG, Kieszak SM, Brambilla P et al. *Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring*. *Lancet* 2000;355(9218):1858-63.
41. Jensen TK, Vierula M, Hjollund NH, Saaranen M, Scheike T, Saarikoski S et al. *Semen quality among Danish and Finnish men attempting to conceive. The Danish First Pregnancy Planner Study Team*. *Eur J Endocrinol* 2000;142(1):47-52.
42. Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A et al. *Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples*. *Am J Epidemiol* 1998;148(10):992-7.
43. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Olsen J. *Diurnal scrotal skin temperature and semen quality* [In Process Citation]. *Int J Androl* 2000;23(5):309-18.
44. Czeizel AE, Rothman KJ. *Does relaxed reproductive selection explain the decline in male reproductive health? A new hypothesis*. *Epidemiology* 2002;13(1):113-4.
45. Olsen J. *Is human fecundity declining--and does occupational exposures play a role in such a decline if it exists?* *Scand J Work Environ Health* 1994;20 Spec No:72-7:72-77.
-

Arbejds miljø, inflammation og iskæmisk hjertesygdom

Af Jesper Kristiansen, Arbejds miljøinstituttet

Et sted mellem hvert femte og hvert sjette dødsfald i Danmark skyldes iskæmisk hjertesygdom (IHS) (1). Kost, rygning og motion har været de primære fokusområder i kampen mod hjertedøden, men inden for den sidste halve snes år er man blevet opmærksom på, at partikulær luftforurening er en uafhængig risikofaktor for forskellige hjertesygdomme, herunder IHS. Sammenhængen mellem luftforurening og helbred ses både i forbindelse med korttids- og langtidsudsættelse for luftforurening, og helbredseffekterne kan observeres selv ved ret lave eksponeringsniveauer. I en ny amerikansk undersøgelse fandt man således en sammenhæng mellem luftforurening og dødelighed pga. henholdsvis lungekræft og hjerte-lungelidelser ved partikulære luftforureningsniveauer under $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for $\text{PM}_{2.5}$ (partikler med en diameter mindre end $2.5 \mu\text{m}$) (2).

Hvad er den biologiske mekanisme?

Iskæmisk hjertesygdom (IHS) dækker over en række sygdomme, der alle skyldes utilstrækkelig blodtilførsel til hjertet. Åreforkalkning (aterosklerose) spiller en vigtig rolle i denne sammenhæng. Åreforkalkning kan f.eks. indskrænke den fri passage i arterierne, der forsyner hjertet med blod, eller være årsag til blodpropper. Men hvordan kan partikulær forurening påvirke denne proces? Hvad er den biologiske mekanisme bag?

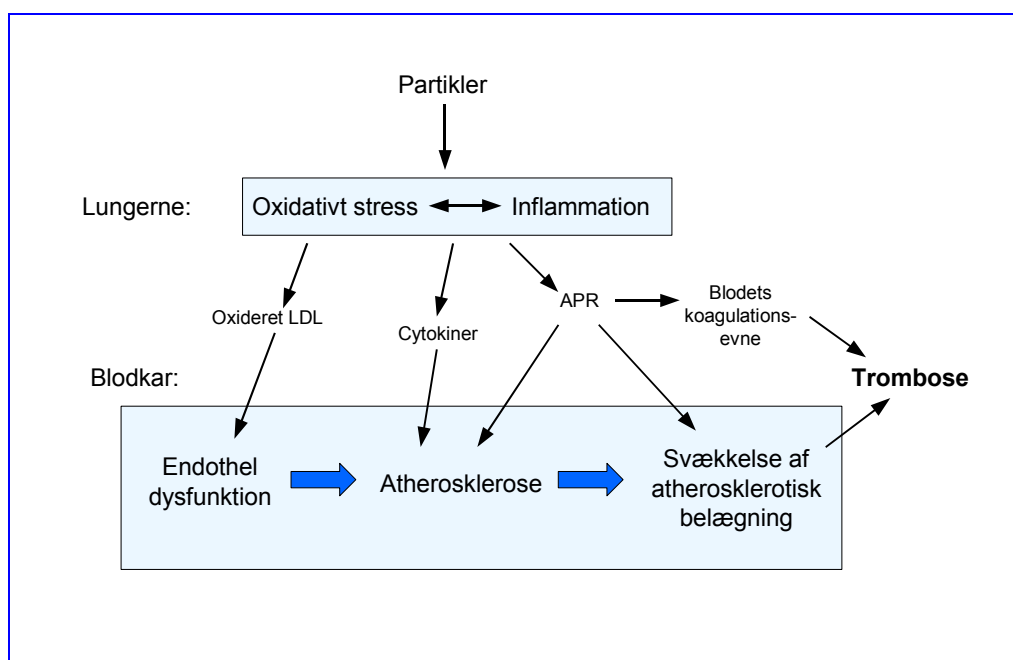
På baggrund af epidemiologiske og toksikologiske undersøgelser har man efterhånden fået stykket en biologisk plausibel forklaring sammen på årsagssammenhængen. Det drejer sig tilsyneladende om *inflammation* (se boks om inflammation).

Inflammation

- Ændret vævstilstand, udløst af vævsbeskadigelse, karakteriseret ved celleinvasion, og lokale metaboliske og cirkulatoriske forandringer.
- Den udløsende faktor kan være infektion, traumer og læsioner, immunreaktioner, kemiske påvirkninger mv.
- De klassiske tegn på lokal inflammation: Rødmen, hævelse, ømhed, øget temperatur og reduceret organfunktion.
- Cytokinerne er en gruppe biologisk aktive stoffer, der spiller en stor rolle i reguleringen af det inflammatoriske respons: IL-1, TNF og IFN- γ påvirker karvægsceller til at danne adhæsionsmolekyler, der binder cirkulerende immunaktive celler. Kemotaktiske cytokiner får disse celler til at vandre til det beskadigede område. Nogle cytokiner regulerer T-lymphocyternes og makrofagernes aktivitet, mens andre nedregulerer det inflammatoriske respons, eller aktiverer fibroblaster og andre celler i helingsfasen. Visse cytokiner frigøres til blodbanen og har hormonlignende effekt. F.eks. er TNF- α og IL-6 ansvarlig for fremkaldelse af feber og akutfaserespons.
- Visse sygdomme skyldes en kronisk inflammatorisk tilstand, f.eks. rheumatoid arthritis. Og man mener også, at mekanismen bag åreforkalkning grundlæggende er inflammatorisk.

Grundlæggende er åreforkalkning en inflammatorisk proces inde i karvæggen. Det starter med en dysfunktion i karvæggen, karakteriseret ved, at arteriolerne ikke reagerer med sammentrækning eller udvidelse på normale fysiologiske stimuli som f.eks. fysisk arbejde. Man

mener, at *low density lipoprotein* (LDL) og oxideret LDL spiller en rolle for denne dysfunktion, f.eks. ved at oxidationsprodukter af LDL akkumuleret i karvæggen kan aktivere karvægscellerne til at starte en inflammatorisk reaktion (se figur 1).



Figur 1. Udviklingen af åreforkalkning (aterosklerose) mod blodprop, samt effekten af en partikel-fremkaldt lokal inflammation i lungerne.

Som følge af aktiveringen udtrykker karvægsceller og cirkulerende leukocytter øgede mængder af adhæsionsmolekyler med det resultat, at leukocytter i øget grad "klæber" til karvæggens overflade og til sidst vandrer ind i karvæggen. Man formoder, at lokale inflammationer andre steder i kroppen kan forstærke (inducere?) den inflammatoriske proces i karvæggen ved at øge koncentrationen af lipid-oxidationsprodukter i blodet, heriblandt oxideret LDL (3). Lokalt producerede inflammatoriske cytokiner, f.eks. IL-6 og IL-8, kan muligvis ligeledes bidrage ved at aktivere karvægsceller og cirkulerende leukocytter, således at de udtrykker adhæsionsmolekyler (4).

I det videre forløb, selve åreforkalkningen, rekrutteres T-celler, monocytter og leukocytter

fra blodbanen. Den inflammatoriske kerne i karvæggen er rig på blodkoagulerende faktorer (f.eks. *tissue factor*), men glatte muskelceller i karvæggen vokser henover kernen og virker som en beskyttende kappe. Dermed undgås en initiering af blodkoagulationskaskaden.

Det beskyttende lag af glatte muskelceller kan imidlertid svækkes af proteolytisk aktivitet som følge af opblussen af inflammatorisk aktivitet i åreforkalkningen. Dette kan føre til et brud på den beskyttende kappe og udløsning af koagulationskaskaden. Herved opstår en eller flere blodpropper (trombose), der helt eller delvist kan blokere for blodtilførslen med alvorlige helbreds konsekvenser til følge (figur 1).

Betydningen af lokal inflammation

Formodningen er, at lokale inflammationer (f.eks. i lungerne) kan fremme både dannelsen og destabiliseringen af åreforkalkningen. Det er blevet foreslået, at aktiveringen af akutfase-responset (APR) spiller en central rolle i denne sammenhæng. Koncentrationen af akutfaseproteinet C-reaktivt protein (CRP) i blodet øges ved lokale inflammationer, og det menes, at CRP stimulerer den inflammatoriske aktivitet i det forkalkede område. Endvidere virker APR ved at øge blodets viskositet og koncentrationen af koagulationsfaktorer, bl.a. fibrinogen. Dermed medvirker APR til at forstærke konsekvenserne af evt. gennembrud af det beskyttende lag over den inflammatoriske kerne (figur 1) (5).

Det skal dog nævnes, at der verserer andre forslag til biologiske mekanismer. Bl.a. er det muligt, at partiklerne passerer gennem lungevævet over i blodbanen og øver en direkte toksisk indflydelse på karvæggen. I varianter af denne hypotese spiller inflammationen stadig en rolle ved at forøge lungevævet's permeabilitet for partiklerne.

Endelig skal nævnes, at IHS ikke er den eneste slags hjerteproblemer (og hjertedød) med forbindelse til partikulær forurening. En vis del af hjertedødsfaldene skyldes således alvorlig forstyrret hjerterytme. Man har foreslået, at partikulær forurening kan påvirke det autonome nervesystem, og at dette muligvis sker gennem en inflammatorisk reaktion. Man har således påvist morfologiske ændringer i elektrokardiogrammer samt nedsættelse af *heart rate variability* (HRV) i forbindelse med udsættelse for partikler (6).

Det er bemærkelsesværdigt, at inflammation således spiller en rolle i de fleste mekanismer, der er blevet foreslået. Da inflammation kan forårsages af andre ting end partikulær forurening, er det interessant at vide om inflammation i andre sammenhænge kan forbindes med IHS. Det synes at være tilfældet. For eksempel har man således observeret et højere antal til-

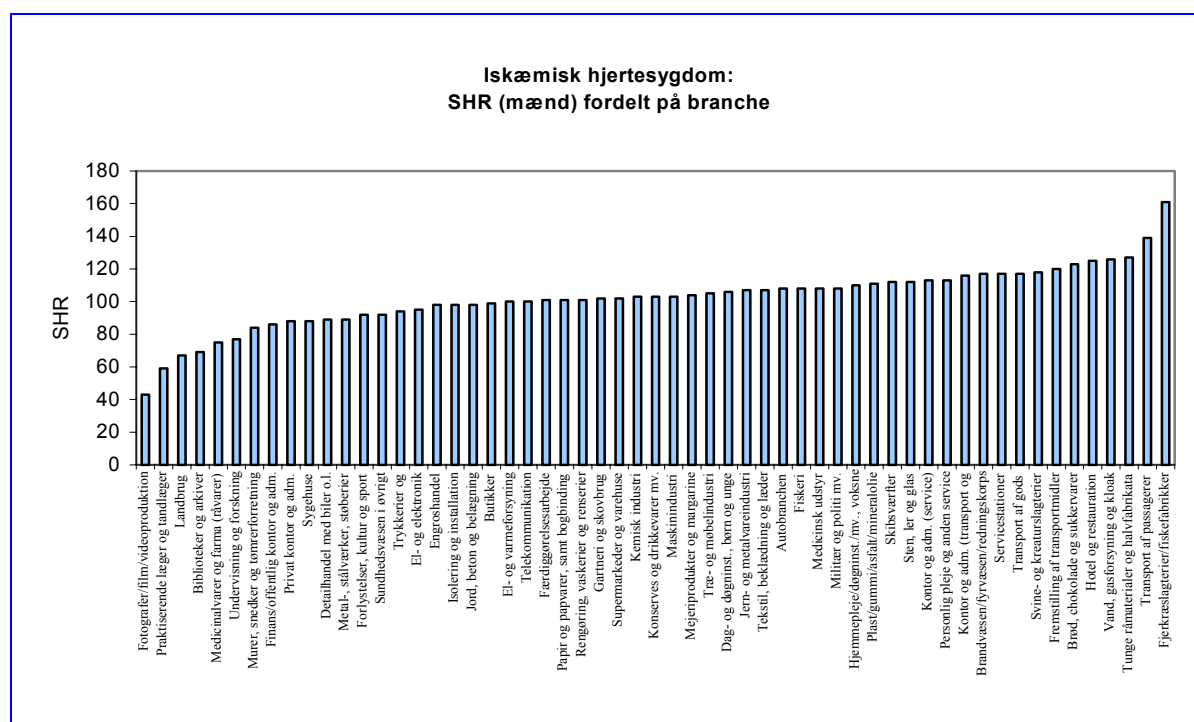
fælde af åreforkalkning i hjertets arterier hos personer med infektioner forårsaget af bl.a. *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* og cytomegalovirus. Samme observation er gjort for personer med infektioner i tænderne, kronisk bronkitis og hos patienter med lokale inflammatoriske sygdomme som rheumatoid arthritis og psoriasis.

Hvad med arbejdsmiljøet?

Med den efterhånden stærke evidens for en årsagssammenhæng mellem partikulær luftforurening og risikoen for IHS er det relevant at kigge på arbejdsmiljøets betydning. Generelt accepterer man højere eksponeringsniveauer i arbejdsmiljøet end i det ydre miljø, og derfor vil man forvente, at der vil være brancher eller job, hvor de ansatte ville være langt mere udsatte for "inflammogene" påvirkninger, heriblandt partikler, end i det ydre miljø.

Er der nogen indicier på at det forholder sig sådan? Arbejdsmiljøinstituttet udsendte sidste år en rapport med beregninger af antallet af førstegangsindlæggelse i forskellige brancher for en række sygdomme (7). Overraskende viste det sig, at arbejdsmiljøet tilsyneladende er en særdeles vigtig årsag til førstegangsindlæggelse for IHS. Den del af indlæggelserne, der har arbejdsmiljøet som medvirkende årsag (den såkaldte ætiologiske fraktion), udgjorde således mellem 22-31% for kvinder og 17-24% for mænd¹. På AMIs hjemmeside www.ami.dk har man adgang til datagrundlaget via linket "Nationale data". Man kan bl.a. finde data for risikoen for at blive indlagt for IHS fordelt på brancher, og sådanne data er præsenteret i figur 2. På figuren ses bl.a., at landbrug og fjerkræslagterier/fiskerifabrikker er i hver sin ende af skalaen. Hvorfor er risikoen for indlæggelse med IHS større hos ansatte på fjerkræslagterier og fiskerifabrikker end hos f.eks. landbrugets ansatte? Et sådant spørgsmål er desværre

¹ Efter korrektion for alder. Estimatet afhænger af, om der også korrigeres for socialgruppe. Arbejdsmiljøets betydning forventes at ligge et sted mellem de to yderpunkter (7).



Figur 2. Risikoen for førstegangsindlæggelse for iskæmisk hjertesygdom fordelt på forskellige brancher. Kun mænd. Standardiseret for alder. SHR = 100 for alle brancher.

meget svært at svare på, fordi man ikke har data for risikofaktorer, der kan kobles med de anvendte registerdata.

Desværre er det heller ikke nemt at få svaret ved at søge i litteraturen. I modsætning til interessen for partikeleksponering i det ydre miljø, har det knebet med interessen for at lave tilsvarende velgennemførte arbejdsmedicinske undersøgelser. Bengt Sjögren konkluderede i et review, at interessen for den slags undersøgelser har været lav, fordi man i de fleste kohorteundersøgelser har fundet en *nedsat* risiko for at dø af IHS sammenlignet med den tilsvarende nationale mortalitet. Dette fænomen er også kendt som "healthy worker effect" og skyldes, at den erhvervsaktive befolkning generelt er sundere end befolkningen som helhed. Trods dette fandt Sjögren en række publicerede undersøgelser, hvor en sammenhæng mellem arbejdsmiljø og IHS kunne dokumenteres, bl.a. skorstensfejere, savværksarbejdere og svejsere (8).

The Copenhagen Male Study

På basis af data indsamlet i *the Copenhagen Male Study* har Suadicani, Hein og Gyntelberg undersøgt årsagerne til den skæve fordeling af risikoen for IHS mellem høje og lave socialklasser. Nogle af disse undersøgelser er blevet refereret i nærværende blad. En af årsagerne til den højere risiko for IHS blandt de lave socialklasser er, at risikofaktorerne ikke er ligeligt fordelt mellem klasserne. Bl.a. er visse erhvervsrelaterede risikofaktorer mere udbredt i de lavere socialklasser. Sidste år kunne gruppen således rapportere, at der var en sammenhæng mellem hjertesygdom og udsættelse for forskellige typer af erhvervsrelateret luftforurening (9). Prævalensen af blodprop i hjertet var signifikant højere blandt mænd med langtids-eksponering for lodderøg, svejserøg eller plastikrøg, men besynderligt nok kunne den forøgede risiko kun observeres hos personer med blodtype O. Antallet af tilfælde af IHS i kohorten blev derefter opgjort i en 8 års periode.

Igen var udsættelse for lodderøg forbundet med et større antal tilfælde af IHS hos personer med blodtype O, men ikke hos personer med en anden blodtype (9).

Sammenhængen mellem udsættelse for røg og forekomsten af hjertesygdom er biologisk plausibel set i lyset af den formodede betydning af lokal inflammation. Det er velkendt, at plastikrøg og metalrøg kan inducere inflammatoriske reaktioner i lungerne (*inhalationsfeber*). Endvidere har epidemiologiske undersøgelser vist, at svejsere har en overhyppighed af respiratoriske symptomer og en øget forekomst af bronkitis.

Sidst, men ikke mindst, har Suadican et al. (10) også fundet en ganske anderledes erhvervsrelateret risikofaktor for IHS: Det viste sig, at personer med *lejlighedsvis* krav om stærk fysisk aktivitet på arbejdet var signifikant mere udsatte for en fatal IHS-begivenhed. Personer, der enten *ofte* eller *sjældent/aldrig* var udsatte for sådanne krav, havde ingen forøget risiko. Interessant nok blev der fundet en vekselvirkning mellem denne risikofaktor og henholdsvis rygning og persons vægt. Dvs. at det lejlighedsvis krav om stærk fysisk aktivitet på arbejdet udgjorde kun en risikofaktor hos rygere og hos lette personer (defineret som den letteste femtedel). Forfatterne kommer ikke nærmere ind på en biologisk mekanisme bag denne sammenhæng (10). Men i lyset af ovenstående diskussion af inflammation er det interessant, at kraftige muskelbelastninger kan aktivere et helt eller delvist inflammatorisk respons. Således frigøres inflammatoriske cytokiner, bl.a. TNF- α , IL-1 β og IL-6, ved kraftigt muskelarbejde, og det er endda blevet foreslået, at den fysiologiske reaktion på hårdt muskelarbejde kan tjene som en model for et begrænset subklinisk inflammatorisk respons i mennesker (11-13).

Konklusioner

Iskæmisk hjertesygdom er en af de vigtigste dødsårsager i Danmark regnet efter antal. En betydelig andel af førstegangshospitalsindlæg-

gelser pga. IHS har faktorer i arbejdsmiljøet som en medvirkende årsag. Hvilke er ukendt, men det er nærliggende at fokusere på eksponering for "inflammogene" agenser i arbejdsmiljøet, heriblandt partikeleksponeringer.

Hvilke undersøgelser kan afdække risikofaktorerne i arbejdsmiljøet? Prospektive epidemiologiske undersøgelser i lighed med dem som er gennemført for det ydre miljø kan i princippet gennemføres i visse brancher, såfremt branchen er tilstrækkelig stor. Ulempen er, at resultatet først kan foreligge efter forløbet af en opfølgningsperiode, der kan strække sig over flere år. En anden mulighed er tværsnitsundersøgelser af forekomsten af anerkendte indikatorer for subklinisk inflammation og/eller risikoen for IHS, f.eks. CRP og fibrinogen i blod. Disse indikatorer forventes at være forhøjede hos personer i erhverv, hvor der forekommer eksponering for "inflammogene" agenser. Dette rejser efterfølgende spørgsmålet, hvilke agenser og dermed hvilke erhverv man bør interessere sig for. For at kunne afgøre dette, er det nødvendigt at forske i de påvirkninger, der kan fremkalde inflammatoriske reaktioner i luftvejene, heriblandt partikler, kemiske stoffer og bakterier, svampe og sporer. Sådanne aktiviteter har været i gang i et stykke tid på Arbejdsmiljøinstituttet i forbindelse med henholdsvis indeklimaforskningen og forskning i partikulære forureninger. Nye forskningsinitiativer inden for områderne ultrafine partikler, kræft og hjerte-karsygdomme vil bygge videre på dette arbejde. Resultaterne af disse nye indsatser vil forhåbentlig kunne belyse den formodning, som er præsenteret i denne artikel, nemlig at en betydelig del af arbejdsmiljøbetingede hjertesygdomme skyldes udsættelse for "inflammogene" påvirkninger.

Tak til

Gert B. Jensen og Lars Andrup for kritisk gennemlæsning og mange gode forslag til forbedringer af det oprindelige udkast til denne artikel.

Referencer

1. Nye Tal fra Sundhedsministeriet, Nr. 8 August 2002: Dødsårsagsregistret 1999 (tilgængelig via www.sst.dk).
2. Pope III CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. *Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution*. J Am Med Assoc 2002;287:1132-41.
3. Memon RA, Staprans I, Noor M, Holleran WM, Uchida Y, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. *Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1536-42.
4. Frampton MW. *Systemic and cardiovascular effects of airway injury and inflammation: Ultrafine particle exposure in humans*. Environ Health Perspec 2001;109 Suppl 4:529-32.
5. Donaldsen K, Stone V, Seaton A, MacNee W. *Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: Potential mechanisms*. Environ Health Perspec 2001;109 Suppl 4:523-7.
6. Dockery D. *Epidemiologic evidence of cardiovascular effects of particulate air pollution*. Environ Health Perspec 2001;109 Suppl 4:483-6.
7. Bach E, Borg V, Hannerz H, Mikkelsen KL, Poulsen OM, Tüchsen F. *Sammenhænge mellem arbejdsmiljø og sygdom. Erhverv og hospitalsbehandlingsregister som primær kilde*. Arbejdsmiljøinstituttet 2002.
8. Sjögren B. *Occupational exposure to dust: inflammation and ischaemic heart disease*. Occup Environ Med 1997;54:466-9.
9. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. *Airborne occupational exposure, ABO phenotype and risk of ischaemic heart disease in the Copenhagen Male Study*. J Cardiovasc Risk 2002;9: 191-8.
10. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. *Socio-economic status and ischaemic heart disease mortality in middle-aged men: importance of the duration of follow-up*. Int J Epidemiol 2001;30:248-55.
11. MacIntyre D, Reid WD, McKenzie DC. *Delayed Muscle Soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications*. Sports Med 1995;20:24-40.
12. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Ostrowski K, Krabbe K, Hansen H, Krzykowski K, Toft A, Søndergaard SR, Petersen EW, Ibfelt T, Scherling P. *Cytokines in aging and exercise*. Int J Sports Med 2000;21 Suppl 1:S4-S9.
13. Shek RJ, Shephard PN. *Physical exercise as a human model of limited inflammatory response*. Can J Physiol Pharmacol 1998;76: 589-97.

Mikrobiologi og epidemiologi – hånd i hånd

Af Kåre Mølbak, Statens Serum Institut

Indtryk fra et år ved Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia*

Målet med Centers for Disease Control and Prevention, CDC, er at fremme sundhed og livskvalitet gennem at forebygge og kontrollere sygdomme, skader og handicap. Da CDC blev oprettet som Communicable Disease Center ved afslutningen af 2. verdenskrig var fokus på malaria, tyfus og andre smitsomme sygdomme, der dengang var hyppige i Sydstatene. I dag er sigtet langt bredere. CDC har skiftet navn, men har beholdt akronymet, og er i dag organiseret i 12 centre og kontorer – det er derfor, at Centers er i flertal. National Center for Infectious Diseases, NCID, er et af de ældste og mest traditionsrige centre, men gennem årene er mange nye aktiviteter taget op, og centre er lagt til. Overvågning, forskning og forebyggelse af medfødte sygdomme, udviklingsforstyrrelser, kroniske sygdomme og skader – herunder som følge af håndvåben – er eksempler på nyere aktiviteter. CDC har ca. 9.000 fuldtidsansatte, heraf 5.600 i Atlantaområdet. Godt 2.000 CDC ansatte arbejder andre steder, herunder i delstaterne, samt tilknyttet centre andre steder i USA. International sundhed er højt prioriteret af CDC, og mange ansatte arbejder oversøisk i 45 lande. Den største oversøiske forskningsstation ligger i Kenya.

En af de stolte traditioner ved CDC er EIS uddannelsen – Epidemiology Intelligence Service. Det er en toårig uddannelse, der giver en solid træning i anvendt epidemiologi, feltundersøgelser og evidens-baserede interventioner. Denne tradition – Epidemiology in Action – er i dag fælles amerikansk arvegods, ikke alene for epidemiologer og andre tilknyttet folkesundhedsvidenskab, men også for mange laboratoriefolk, der har slidt deres sko tynde som EIS officers. Det betyder, at flere fremtrædende amerikanske mikrobiologer inden for

det offentlige system og den akademiske verden har et solidt epidemiologisk fundament, ligesom at infektionsepidemiologien og ikke mindst dens anvendelse fylder mere blandt amerikanske end danske samfundsmedicinere.

Foodborne and Diarrheal Diseases Branch

Jeg var i et år ansat som stabsmedarbejder¹ ved Foodborne and Diarrheal Diseases Branch (FDDDB), som er en del af NCID. Det er en stor afdeling af CDC, som både rummer laboratorier med forskning og reference funktioner samt flere epidemiologiske enheder - med tætte kontakter på kryds og tværs af faggrænser. FDDDB har både fokus på fødevarer sikkerheden i USA og international sundhed for så vidt angår diarrhoea-sygdomme. I en verden med tiltagende globalisering møder disse forskellige scenarier oftere og oftere hinanden, og dermed blev disse perspektiver lidt efter lidt ikke så forskellige, som man måske ville antage.

Som stabsmedarbejder indgik jeg i den daglige drift i forhold til overvågning, udbrudsundersøgelser, undervisning og vejledning bl.a. af EIS officers. Mine forskningsopgaver omfattede bl.a. en statistisk-epidemiologisk analyse af incidensen af fødevarerborne sygdomme i USA (1), færdiggørelsen af en dansk *Salmonella* Enteritidis case-kontrol undersøgelse (2), indsats ved forskellige udbrud (3-5), en vurdering af de sundhedsmæssige konsekvenser af resistens i *Salmonella* Typhimurium (6-7) og en gennemgang af problemerne ved antibiotikabehandling af patienter med *E. coli* O157:H7 og andre VTEC (8).

¹ Opholdet var finansieret af fødevarer sikkerhedsprogrammet ved Centers for Disease Control and Prevention, administreret af Oak Ridge Institute for Science and Education. Udgifter til rejse var delvis dækket af en bevilling fra Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (22-01-0077)

Udbrudsundersøgelser – mikrobiologi, der gør en forskel!

Håndtering af sygdomsudbrud – i USA og internationalt – er CDCs vigtigste prioritet, og det er på mange måder på det område, at vi kan lære mest af CDC. Det som gør en forskel er, at CDC ser udbruddene som en mulighed for at lære nyt om sygdomstransmission og forebyggelse. En god udbrudsundersøgelse er dermed altid umagen værd, og en dårlig gennemført udbrudsundersøgelse er en forspildt mulighed. Ved at kombinere klassisk mikrobiologi og molekylære typningsmetoder med den analytiske epidemiologi bliver smitekilden ofte fundet. Gennem kontakt med Food and Drug Administration (FDA) eller U.S. Department of Agriculture (USDA) gennemføres tilbagesporing om muligt til primærproduktion. De fleste udbrud med tarmpatogene bakterier håndteres i amter eller stater uden direkte involvering af FDDDB, men 10-15 gange om året sender FDDDB et team af sted på ”EPIAID” for at assistere ved undersøgelsen. En sådan EPIAID tager ofte 3-4 uger. Der bliver altid gennemført en kohorte eller case-kontrol undersøgelse i forbindelse med denne, og teamet får ikke lov til at vende hjem til Atlanta før end der foreligger et resultat og en rapport !

Gode udbrudsundersøgelser er i dag vigtigere end nogensinde. Takket være den industrialiserede masseproduktion af fødevarer kan sygdomsudbrud få meget store konsekvenser både for sundhed og økonomi. Desuden er vi begyndt at se en ændret epidemiologi. Der registreres flere og flere udbrud som følge af for eksempel enterotoksigene *E. coli* og *Shigella* spp., ligesom at frisk frugt og eksotiske grøntsager udgør en større andel af kilder til udbrud nu end år tilbage. Denne trend har også vist sig i Europa og kan relateres til ændrede spisevaner med større forbrug af frugt og salatgrønt, der spises rå eller næsten rå og er produceret i tredjelande under ringe hygiejniske forhold.

FoodNet, NARMS og PulseNet

Men det er ikke udelukkende udbruddene, der er i fokus på CDC. FDDDB leder tre meget store

og ambitiøse overvågningsprojekter, som kort bør nævnes.

FoodNet, eller Foodborne Diseases Active Surveillance Network, er et samarbejde mellem ni stater, CDC, FDA og USDA. Formålet er at overvåge incidensen af fødevarebårne infektioner samt bestemme eksponeringer, adfærd, laboratoriepraksis og meget mere i relation til de fødevarebårne infektioner. I øjeblikket er en population på 38 millioner mennesker under overvågning (13% af USAs befolkning) ved en blanding af aktiv og passiv indsamling af data.

NARMS er en forkortelse for ”The National Antimicrobial Resistance Monitoring System”. Dette netværk blev oprettet i 1996, og hovedformålet er at overvåge resistens i tarmpatogene bakterier som *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli* O157, og *Shigella*. I øjeblikket bor omkring 108 millioner indbyggere (40% af USAs befolkning) i de 28 stater, der deltager i NARMS.

PulseNet er nok det mest imponerende af de tre befolkningsbaserede initiativer. For en række organismer er der blevet udviklet en standardiseret protokol til pulsed field gel electrophoresis (PFGE). Denne er blevet implementeret i stort set alle de amerikanske delstater samt en del andre tilknyttede laboratorier, og der er opbygget en central database med fælles navngivning af profiler. Gevinsten er stor: Ikke alene slipper laboratorierne for at udveksle stammer, men ved prospektiv PFGE typning af indsendte isolater findes og udforskes en lang række udbrud, som ellers ikke ville blive erkendt. Systemet er ved at udbygges så det indeholder et stigende antal dyre- og fødevareisolater, hvor man i heldige tilfælde umiddelbart vil kunne udarbejde en kvalificeret hypotese om kilden til udbruddet på et meget tidligt tidspunkt.

PFGE har været anvendt i adskillige år i Danmark og Europa, men det har endnu ikke været muligt at standardisere metoderne på så højt niveau som i PulseNet, ligesom der endnu ikke er lande, der har tilstrækkelige resurser eller vilje til løbende at type alle isolater for dermed at være på forkant med udbruddene.

Der kan læses mere om disse aktiviteter på www.cdc.gov

Danmark som forbillede

Vi lærer af CDC, men CDC lærer også af os og ser Danmark som et forbillede på flere områder. Samarbejdet om zoonoser er meget bedre udviklet i Danmark end i USA. DANMAP og Dansk Zoonosecenter er forbilleder for CDC. Mange amerikanske forskere beundrer også det offentlige danske sundhedsvæsen og det forskningsmæssige potentiale, der er i de danske registre. De amerikanske datakilder er ofte af en meget dårligere kvalitet end de danske, men alligevel får CDC meget ud af deres data. Et år i USA er blandt andet ansporende i forhold til at udnytte vores egne data på nye og bedre måder !

*Rejseberetningen er tidligere bragt i NYT om mikrobiologi december 2002.

Referencer

1. Preliminary FoodNet data on the incidence of foodborne illnesses – selected sites, United States, 2001. Morbidity and Mortality Weekly Report 2002;51:325-9.
2. Mølbak K, Neimann J. *Risk factors for sporadic infection with Salmonella Enteritidis, Denmark, 1997-1999*. Am J Epidemiol 2002;156: 654-61.
3. Srikantiah P, Lay JC, Crump JA, Hand S, Campbell J, Janakiraman V, Fletemier H, Middendorf R, Van Duyne S, Currier M, Mead PS, Mølbak K. *An outbreak of Salmonella Javiana associated with amphibian contact - Mississippi, 2001*. International conference on Emerging Infectious Diseases 2002, Atlanta, Georgia, March 24-27 2002.
4. Srikantiah P, Lay J, Crump J, Hand S, Campbell J, Janakiraman V, Fletemier H, Middendorf R, Van Duyne S, Currier M, Mead P, Mølbak K. *Plague o' frogs: Outbreak of Salmonella Javiana infections - Mississippi, 2001*. Epidemic Intelligence Service 51st Annual Conference, Atlanta Georgia, April 22-26, 2002.
5. Reller M, McClellan J, Mølbak K, Ackman D, Mintz E. *A large multirestaurant outbreak of Shigella flexneri serotype 2a infections associated with tomatoes, Nassau county, NY, 2001*. 40th meeting of the IDSA, Chicago, October 24-27, 2002.
6. Mølbak K, Varma JK, Rossiter S, Lay JC, Joyce K, Stamey K, Angulo FJ, the NARMS working group. *Antimicrobial resistance in Salmonella serotype Typhimurium, R-type ACSSuT, is associated with bacteremia: NARMS 1996-2000*. International conference on Emerging Infectious Diseases 2002, Atlanta, Georgia, March 24-27 2002.
7. Varma JK, Mølbak K, Rossiter S, Hawkins MA, Jones TF, Mauvais SH, Rabatsky-Her T, Stenzel S, Vugia DJ, Park M, Joyce K, Stamey K, Chang H, Angulo FJ, the EIP FoodNet Working Group. *Antimicrobial resistance in Salmonella is associated with increased hospitalisation: NARMS 1996-2000*. International conference in Emerging Infectious Diseases 2002, Atlanta, Georgia, March 24-27 2002.
8. Mølbak K, Mead P, Griffin P. *Antimicrobial therapy in patients with Escherichia coli O157:H7 infection (editorial)*. JAMA. 2002 28;288:1014-5.

Dræbertågen i London for 50 år siden og ny europæisk forskning i helbredseffekter af luftforurening

Af Steffen Loft, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

The big smoke

Den 5. til 8. december 1952 dækkede en meget tæt tåge Storlondon, og en pludselig voldsom stigning i dødelighed blev observeret. Et videnskabeligt møde, kaldet The Big Smoke, mindedes denne katastrofe 9.-10. december 2002 og diskuterede luftforureningsepidemiologi op til vore dage og i fremtiden. Dette møde efterfulgtes af yderligere to dages møde under EU projektet AIRNET om igangværende forskningsprogrammer om helbredseffekter af luftforurening.

Dræbertågen i 1952 var forårsaget af en række omstændigheder. Forurening pga. afbrænding af fossilt brændsel var massiv. Opvarmning var overvejende baseret på privat afbrænding af kul og ny teknologi havde netop gjort det muligt at få kullet til at brænde hele natten igennem. Industrien var godt i gang efter 2. verdenskrig, sporvogne var blevet afløst af dieselbusser og der var et tiltagende antal biler i gaderne. Det betød, at daglige niveauer af svovldioxid og af partikler målt som sod var 300-500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Vejret først i december var pga. et højtryk uden vind og med temperaturer lige under frysepunktet, hvilket gav inversion. I de værste dage var sod og SO_2 oppe på over 4.000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ og sigtbarheden var få meter. I løbet af få dage blev man opmærksom på en voldsom stigning i daglig dødelighed, som blev mere end fordoblet. Katastrofen blev indlevende illustreret med beretninger fra vidner fra den gang og visning af BBCs film "Killer Fog". Dødeligheden faldt igen efter at niveauet af luftforurening var "normaliseret", men var stadig øget i adskillige uger. Den officielle holdning var, at dette skyldtes en influenzaepidemi, og at det samlede antal ekstra døde var 4.000. Senere revurdering har sæt tvivl om influenzaens betydning og anslår, at op til 12.000 kan

have været ofre. Ved gennemgang af mortalitetsstatistik og luftforureningsdata har man fundet tydelige sammenhænge igennem 1950'erne, også uden for denne og andre lignende, om end mindre voldsomme, episoder. Selvom viden om effekterne af den voldsomme luftforurening havde været delvist kendt i knap 100 år, var det først denne katastrofe, der førte til vedtagelse af London Clean Air Act i 1956. Siden er luften i London blevet langt bedre, også takket være naturgas fra Nordsøen, om end der stadig er store problemer pga. den tætte trafik.

I Dublin havde man i 1980'erne, især i en episode i 1982, lignende problemer, der i 1990 førte til forbud mod salg af kul, som var det herskende brændsel til husopvarmning for at undgå afhængighed af olie. Effekten af denne intervention var slående med en stort set omgående næsten halvering af dødelighed (Clancy et al 2002). Mange andre episoder med pludselige ændringer i luftforureningsparametre er blevet og benyttes stadig til at belyse effekter på sundhed. Eksempler på midlertidig reduktion i luftforurening benyttet i den henseende er en etårig strejke på et stålværk i Utah og de Olympiske Lege i Atlanta, hvor motortrafik var stærkt begrænset.

I den normale luftforureningsepidemiologi, især i såkaldte tidsseriestudier, hvor man sammenholder helbredsmål som antal dødsfald eller indlæggelser og luftkoncentrationer over tid, er der ikke tale om fordobling af dødeligheden. Det er snarere ændringer på måske en procent som følge af ændringer, der måske er fordoblinger af niveauet. Til gengæld kan der akkumuleres mange måledage og sammenlignes og adderes mellem mange byområder. Det kræver sofistikerede statistiske modeller, som blev grundigt gennemgået af Joel Schwartz fra

USA. Også softwareproblemer, der blev erkendt i august i år, er nu løst, og det er afklaret, at de ikke har givet anledning til forkerte konklusioner. Bidrag fra andre store amerikanske forskere som Doug Dockery og europæere som Erick Wichman om forureningsepisoder satte også en høj standard på både dette og AIRNET mødet. Michal Krzyzanowski fra WHO gennemgik den nye rapport om den globale byrde som følge af luftforurening, som udkom i oktober 2002. Det vurderes, at partikulær luftforurening er skyld i 1% af verdens hjerte- og lungesygdomme og 3% af kræft i luftrør, bronkier og lunger. Det fører til 0,6 mill. (1,2%) tidlige dødsfald og tab af 7,4 mill. (0,5%) DALYs (disease adjusted life years). Byrden er tungest i udviklingslandene og i Central- og Østeuropa.

AIRNET

AIRNET er et nyt tematisk netværk, finansieret af EUs 5. rammeprogram under Quality of Life. Det har til formål at indsamle og formidle viden om helbredseffekter af luftforurening til brugere i form af beslutningstagere, industri og NGO'er. Brugere af viden er rigt repræsenteret. Danmark har hidtil ikke været repræsenteret, men undertegnede er nu medlem. AIRNET bygger primært på EU-sponsorerede projekter, men indsamler og anvender viden fra alle projekter om luftforurening og helbred i Europa. Der er også et betydeligt samarbejde med både den videnskabelige verden og regulatorer i Nordamerika. Foreløbigt laves et katalog over alle igangværende relevante projekter.

AIRNET mødet blev indledt med en gennemgang af ønsker fra brugerne i form af Europa Kommissionen (Callum Searle), CAFE (Clean Air for Europe), olie- og automobilindustriens organisationer, WHO (Michal Krzyzanowski), som med 50 forskere gennemfører et vurderingsprojekt på vegne af EU, patientorganisationer (EFA - den europæiske allergiforening), Organisationen af Læger for Miljø samt Transport og Miljø, Den Europæiske Føderation for Transport og Miljø.

En række videnskabelige indlæg præsenterede state-of-the-art inden for tidsseriestudier (Joel Schwartz), studier af langtidseffekter i kohorter (Doug Dockery), kardiovaskulære effekter (Anette Peters), interventionsstudier (Luke Clancy), eksponering fra trafik (Roy Harrison) effekter af trafik (Bert Brunekreef). Der synes at være enighed om, at de relative effekter i form af f.eks. ændring i dødelighed per ændring i luftforurening er højere ved lavere niveauer end ved høje.

Dan Costa fra USEPA præsenterede baggrunden, inkl. den toksikologiske, for den amerikanske PM_{2.5} standard og de kommende revisioner. EPA har siden 1999 investeret 8 mill. \$ per år til 5 forskningscentre inden for partikler, hvilket er 40% af deres budget på forskning i partikler uden for EPA og 15% af deres samlede forskningsbudget. Petros Koutrakis fra Harvard School of Public Health gennemgik bl.a. resultater vedr. individuel og indendørs eksponering. Der synes at være en betydelig bedre overensstemmelse med målinger i bybaggrund for PM_{2.5} i boliger og perioder med højt luftskifte end man ser i europæiske undersøgelser. Endelig præsenterede Dan Greenbaum fra Health Effects Institute, der er en anden meget stor sponsor af luftforureningsforskning, yderligere amerikanske forskningsprogrammer.

AIRNET-deltagerne er inddelt i 5 arbejdsgrupper, der omhandler 1) eksponering, 2) toksikologi, 3) epidemiologi, 4) kvantitativ vurdering af helbredseffekter og 5) interfasen mellem videnskab og politik og regulering. Hver gruppe diskuterede deres tilgang til opgaven, som i høj grad er at levere svar på brugernes spørgsmål og ønsker. Brugere i hele Europa vil blive kontaktet og skal levere input via en spørgeskemaundersøgelse. De foreløbige store spørgsmål, der skal besvares er bl.a.:

Hvilke komponenter i luftforurening - partikler, ozon, kvælstofoksider, svovldioxid - er vigtigst og hvilke karakteristika gør partikler farlige - størrelse, antal, masse, overflade eller kemisk sammensætning? Hvad betyder gennemsnitlig langtidseksponering og hvad bety-

der kortvarige høje eksponeringer? Er der tærskelværdier? Hvilke tiltag til reduktion i emission er mest effektive? Hvilke tiltag i adfærd kan reducere farlig eksponering mest effektivt? Hvad betinger følsomhed? Hvordan kommunikerer risici ved luftforurening?

AIRNET mødes næste gang sammen med det nordamerikanske NERAM i november 2003 i Rom. Danske brugere og forskere inden for området vil være særdeles velkomne.

Program for mødet og flere præsentationer kan ses på: <http://airnet.iras.uu.nl/>

Aktuelle publikationer

Asthma Research Strategy, United States Environmental Protection Agency, 2002.
<http://www.epa.gov/ncea/asthma.htm>

Children and noise – prevention of adverse effects, Statens Institut for Folkesundhed, 2002.

Se rapporten på Statens Institut for Folkesundheds hjemmeside på adressen:
www.si-folkesundhed.dk/english/noiseprevention.pdf

Endocrine Disrupters Database (REDIPED)
indeholder detaljeret information om endocrine disrupters og potentielle endocrine disruptors. CD-ROM databasen er udviklet til Microsoft Access 97, 2000 eller 2002. For yderligere information se MRC Institute for Environment and Health's hjemmeside:
<http://www.le.ac.uk/ieh/databases/rediped.html>

Health Effects of Acute Exposure to Air Pollution. Part I: Healthy and Asthmatic Subjects Exposed to Diesel Exhaust. Research Report 112. (Preprint 12/19/02), The Health Effects Institute, USA.
<http://www.healtheffects.org/Pubs/Holgate.pdf>

Indeklimapåvirkning i skoler, AMI dokumentation 11, Arbejdsmiljøinstituttet, 2002. Pris kr. 68,- eksklusive moms og ekspedition.

Rapporten fås i Arbejdsmiljøbutikken, telefon 3614 3131, e-mail ekspeditionen@amr.dk eller kan ses på Arbejdsmiljøinstituttets hjemmeside på adressen:
<http://www.ami.dk/upload/udgivelser/dok11.pdf>

Indoor Environment and recurrent wheezing in young children.

Afhandling af Gunnel Emenius. Se abstract på Institutet för miljömedicins hjemmeside:
<http://www.imm.ki.se>

Miljø og sundhed hænger sammen - Forslag til strategi og handlingsplan for at beskytte befolkningens sundhed mod miljøfaktorer, Regeringen, 2003.

Hører sammen med:

Miljø og sundhed hænger sammen – Baggrund og status. Miljøstyrelsen, Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Sundhedsstyrelsen; Fødevareministeriet, Fødevaredirektoratet; Beskæftigelsesministeriet, Arbejdstilsynet; Økonomi- og Erhvervsministeriet, Erhvervs- og Boligstyrelsen; Trafikministeriet. Arbejdsrapport fra Miljøstyrelsen, 3/2003.

Begge publikationer kan ses på Miljøstyrelsens hjemmeside www.mst.dk, se under udgivelser/publikationsdatabase og søg på titlen.

Miljøfaktorer i danskernes hverdag – med særligt fokus på boligmiljø. Resultater fra undersøgelse af danskernes sundhed og sygelighed i 2000. Redigeret af Lis Keiding. Statens Institut for Folkesundhed i samarbejde med By og Byg, Statens Byggeforskningsinstitut.

Rapporten kan købes for 240,- kr. ved henvendelse til Statens Institut for Folkesundhed, Svanemøllevej 25, 2100 København Ø.
Tlf. 3920 7777, fax 3920 8010.
e-mail: sif@si-folkesundhed.dk
Eller via instituttets hjemmeside:
www.si-folkesundhed.dk

8 danske succeshistorier 2002-2003, Teknisk-videnskabelig forskning, Statens Teknisk-Videnskabelige Forskningsråd, februar 2003.

Læs om nogle af de forskningsprojekter, som rådet har støttet i 2002 på Forskningsstyrelsens hjemmeside på adressen:

<http://www.forsk.dk/stvf/publ/beretn/stvf2003.pdf>

Particle characteristics responsible for effects on human lung epithelial cells. Research Report 110, The Health Effects Institute, U.S.A., december 2002.

<http://www.healtheffects.org/Pubs/Aust.pdf>

Proceedings of the Sixth Annual UK Review Meeting on Outdoor and Indoor Air Pollution Research, 15-16th April 2002.

MRC Institute for Environment and Health: IEH Web Report W12, december 2002:

<http://www.le.ac.uk/ieh/pdf/w12.pdf>

Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, januar 2003.

<http://www.cdc.gov/exposurereport/>

Stof til eftertanke – fakta om hormonforstyrrende stoffer.

Ny pjece udarbejdet af Fødevaredirektoratet, Sundhedsstyrelsen og Miljøstyrelsen. Pjecen informerer om, hvad hormonforstyrrende stoffer er, hvilke effekter de kan have samt hvordan og hvor man kan blive udsat for dem. Pjecen er gratis og kan bestilles i Miljøbutikken, tlf. 33 95 40 00, butik@mim.dk eller kan downloades fra Miljøstyrelsens hjemmeside:

www.mst.dk/kemi/01110000.htm

Kalender 2003

Maj

4.-8. maj: 4th International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations, Brasilien.

Info: 4th ICEMHP Secretariat: Lucia Regina Ribeiro, fax: 55-41-233 5189

e-mail: secretariat@4thicemhp.tmp.br

<http://www.4thicemhp.tmp.br/index01.htm>

8.-10. maj: European Science Foundation and WHO Environment conference: An Environment for Better Health, Århus, Danmark.

Info: Herman Autrup, Århus Universitet

Tel: 89 42 61 80, fax: 89 42 61 99

e-mail: ha@mil.au.dk

<http://www.ismf.dk/konference2.pdf>

14.-15. maj: Metabolic Profiling: Applications to Toxicology and Risk Reduction - An International Conference, North Carolina, USA.

<http://www.niehs.nih.gov/dert/metabol.htm>

14.-16. maj: Environmental Mutagen Society: International Scientific Conference: Impact of the Environment on Colon Cancer, Miami, Florida, USA.

Tel: 703-438-8220, fax: 703-438-3113

e-mail: emshq@aim-hq.com

<http://www.ems-coloncancer.org/>

18.-22. maj: IARC training courses: International course on advances in cancer epidemiology, Rovigo, Italien.

Info: International Agency for Research on Cancer

Tel: +33 4 72 73 81 54, fax: +33 4 72 73 83 20

e-mail: cor@iarc.fr (see training courses)

<http://www.iarc.fr/>

19.-21. maj: Risø International Energy Conference: Energy Technologies for post Kyoto Targets in the Medium Term, Risø, Danmark.

Tel: 46 77 51 51, fax 46 77 51 99

e-mail: vivi.nymark@risoe.dk

<http://www.risoe.dk/conferences/energyconf>

20.-23. maj: 23rd International Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists, Rom, Italien.

Tel: +33 3 88 12 81 62, fax: +33 3 88 12 79 08

e-mail: Albert.Jaeger@chru-strasbourg.fr

<http://www.eapcct.org/eafc.htm>

26.-30. maj: 26th NATO/CCMS International meeting on air pollution modelling and its application, Istanbul, Tyrkiet.

Info: Carlos Borrego, University of Aveiro, Portugal, e-mail: itm@ua.pt
<http://www.dao.ua.pt/itm/>

28.-30. maj: Non-Linear Dose-Response Relationships in Biology, Toxicology and Medicine: an International Conference, University of Massachusetts, Amherst, USA.

Info: Denise Leonard, University of Massachusetts.
Tel: +1 413 545 1239, fax: +1 413 545 4692
e-mail: dleonard@schoolph.umass.edu
<http://www.belleonline.com/upcoming.html>

Juni

10.-14. juni: IARC training courses: International course on genetic epidemiology: Focus on emerging biostatistical and bioinformatical issues, Fondation Mérieux 'Les Pensières', Veyrier-du-Lac, nær Annecy, Frankrig.

Info: International Agency for Research on Cancer
Tel: +33 4 72 73 81 54, fax: +33 4 72 73 83 20
e-mail: cor@iarc.fr (see training courses)
<http://www.iarc.fr/>

11.-14. juni: 9th International Inhalation Symposium: Effects of Air Contaminants on the Respiratory Tract – Interpretations from Molecules to Meta Analysis, Hannover, Tyskland.
<http://www.ita.fhg.de/>

15.-17. juni: International conference on public health, Bergen, Norge.
<http://www.helsejubileum.no/conference>

15.-18. juni: NordTox/NordEMS 2003: The Seventh Nordic Conference on Toxicology and Environmental Mutagenesis, Hotel Griffen, Bornholm.
<http://www.farmakol.ku.dk/NTE2003.htm>

15.-19. juni: NIVA: First international course on Toxicokinetic and Toxicodynamic Modeling in Occupational Health, Gripsholm, Sverige.
Info: Gunilla Rasi, NIVA.
Tel: +358 9 4747 2498, fax: +358 9 4747 2497
e-mail: gunilla.rasi@ttl.fi
<http://www.niva.org/courses/course15-19june2003.html>

15.-20. juni: Gordon Research Conference: Mycotoxins & Phycotoxins, Colby College, Waterville, ME, USA.

<http://www.grc.uri.edu/programs/2003/mycphyco.htm>

16.-18. juni: Institut national de recherche sur les transports et leur securite (INRETS): 12th International Scientific Symposium: Transport and Air Pollution, Avignon, Frankrig.

og

19.-20. juni: 1st International Scientific Symposium: Environment & Transport, Avignon, Frankrig.
Tel : +33 (0)472 14 2300, fax : +33 (0)472 37 6837
e-mail: mereaud@inrets.fr
<http://www.inrets.fr/services/services.e.html>

18.-21. juni: 6th IUHPE European conference on health promotion and education: Equity, solidarity, and responsibility for health, Perugia, Italien.
Tel: +39 075 5730617, fax: +39 075 5730619
e-mail: paola@csdcongressi.it
http://www.csdcongressi.it/pag_congressi.html

22.-25. juni: Society for Risk Analysis: World Congress on Risk, Bruxelles, Belgien.
<http://www.sra.org/events.htm#world>

22.-27. juni: Gordon Research Conference: Toxicogenomics, Lewiston, ME, USA.
<http://www.grc.uri.edu/programs/2003/toxico.htm>

22.-27. juni: 9th Meeting of the International Neurotoxicology Association (INA-9), Dresden, Tyskland.
<http://www.ifado.de/ina-9/default.htm>

29. juni – 2. juli: International Ecologic Forum: Environment And Human Health Five Science Congress, Sct. Petersburg, Rusland.
Tel.: +7 812 3123143, 5425745, 3154540
Fax: +7 812 3123143, 5425745
Email: info@wecoforum.org
<http://www.wecoforum.org/weforum2003/pagehome.shtml>

29. juni - 3. juli: 1st FEMS Congress of European Microbiologists, Ljubljana, Slovenien.
Info: Congress Secretariat, Mr. Gorazd Čad.
Phone: +386 -1-241-7134, fax: +386 -1-241-7296
e-mail: gorazd.cad@cd-cc.si
<http://www.cd-cc.si/fems03/index.php>

Juli

4.-7. juli: Central European Symposium on Anti-microbial Resistance (CESAR-2003), Brijuni, Kroatien.

Tel: +385 1 23 90 204, fax: + 385 1 24 41 390

e-mail: hmd@hmd-cms.hr

<http://www.hmd-cms.hr/First%20Announcement.asp>

9.-12. juli: 1st Congress on Work-Related & Environmental Allergy - WOREAL,

og

4th International Symposium on Irritant Contact Dermatitis, Helsinki, Finland.

Info: Congress Team/HTM OY

Tel: +358 9 5840 9200, fax: +358 9 5840 9555

e-mail: congressteam@hotelmarketing.fi

<http://www.woreal.org>

11.-15. juli: Seventh international course on Work-Related Respiratory Hypersensitivity, Naantali, Finland.

Info: Pirjo Turtiainen, NIVA

Tel: +358 9 4747 2349, fax: +358 9 4747 2497

e-mail: pirjo.turtiainen@ttl.fi

<http://www.niva.org/courses/course11-15july2003.html>

13.-17. juli: Healthy Buildings 2003 - Official conference of the International Society of Indoor Air Quality and Climate, ISIAQ, Singapore.

Tel: 65 62955 790, fax: 65 62955 792

e-mail: secretariat@hb2003.org

<http://www.HB2003.org>

27. juli - 1. august: Gordon Research Conference: Applied & Environmental Microbiology, Connecticut College, New London, CT, USA.

<http://www.grc.uri.edu/programs/2003/applied.htm>

August

10.-15. august: Gordon Research Conference: Genetic Toxicology, Queen's College, Oxford, UK.

<http://www.grc.uri.edu/programs/2003/gentox.htm>

25.-27. august: NAM 2003, 49. Nordiske arbejds-miljømøde, Savonlinna, Finland.

Info: Secretariat NAM 2003, Solveig Borg.

Tel: +358 9 4747 2900, fax: +358 9 2413 804

e-mail: solveig.borg@ttl.fi

www.occuphealth.fi/e/project/nam2003

September

7.-10. september: 31st Conference of the European Teratology Society, Helsingør, Danmark.

<http://www.ets2003.dk>

7.-12. september: Gordon Research Conference: Atmospheric Chemistry, Big Sky Resort, Big Sky, Montana, USA.

<http://www.grc.uri.edu/programs/2003/atmchem.htm>

7.-12. september: World Allergy Organization Congress-XVIII ICACI, Vancouver, Canada.

Info: Congress Secretariat, The World Allergy Organization.

Tel: +1 414 276 1791, fax: +1 414 276 3349

e-mail: Congress@worldallergy.org

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

17.-19. september: AIR POLLUTION 2003: 11th International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Catania, Italien.

Info: Conference Secretariat, Louise Hammond, Ashurst, Southampton.

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

e-mail: lhammond@wessex.ac.uk

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2003/air03/index.html>

17.-19. september: ENVIRONMENTAL HEALTH RISK 2003: 2nd International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health, Catania, Italien.

Info: Conference Secretariat, Louise Hammond, Ashurst, Southampton.

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

e-mail: lhammond@wessex.ac.uk

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2003/healthrisk03/index.html>

22.-26. september: 5th international course on Indoor Air Quality Problems - Link between Indoor Pollution, Psychological Factors and Complaints, Vilvorde, Danmark.

Info: Gunilla Rasi, NIVA.

Tel: +358 9 4747 2498, fax: +358 9 4747 2497

e-mail: gunilla.rasi@ttl.fi

<http://www.niva.org/courses/course22-26september2003.html>

24.-26. september: 15th International Conference of the Society for Environmental Epidemiology 2003, Perth, Australien.

<http://www.eventedge.com.au/isee/index.html>

28. september - 1. oktober: EUROTOX 2003, Firenze, Italien.

Info: Prof. Marina Marinovich, University of Milan
Tel: +39 2 20488316/356, fax: +39 2 20488.260

e-mail: Marina.Marinovich@unimi.it

<http://www.eurotox2003.org>

Oktober

4.-8. oktober: International Association of Environmental Mutagen Societies: 8th international conference on mechanisms of antimutagenesis and anticarcinogenesis, Pisa, Italien.

http://www.iaems.org.nz/conferences/icmaa_viii.html

6.-10. oktober: 1st international and Baltic course on Occupational Health Risk Assessment and Management, Riga, Letland.

Info: Gunilla Rasi, NIVA.

Tel: +358 9 4747 2498, fax: +358 9 4747 2497

e-mail: gunilla.rasi@ttl.fi

<http://www.niva.org/courses/course6-10october2003.html>

23.-29. oktober: 6th international course on Introduction to Occupational Epidemiology, Gentofte, Danmark.

Info: Gunilla Rasi, NIVA.

Tel: +358 9 4747 2498, fax: +358 9 4747 2497

e-mail: gunilla.rasi@ttl.fi

<http://www.niva.org/courses/course23-29october2003.html>

November

4.-5. november: EurOshe2003: European Occupational Safety, Health and the Environment 2003 Conference, Royal National Hotel, Russel Square, London, England.

Tel: +44 (0) 1926512424, fax: +44 (0) 1926512948

e-mail: info@angelbc.co.uk

<http://www.eurohse2003.com/>

5.-7. november: 2nd AIRNET Annual Conference / NERAM International Colloquium: Strategies for Clean Air and Health, Santo Spirito Hospital, Rom, Italien.

<http://www.irr-neram.ca/> eller <http://airnet.iras.uu.nl>

Kalender 2004

16.-19. februar: 4th World Asthma Meeting, Bangkok, Thailand.

Tel: +66 2 960 0141, fax: +66 2 960 0140

Contact Person: Mr. Sartnit, Project Manager

E-mail: sarnit@bangkokrai.com

<http://www.wam.2004.com>

<http://www.asthma2004.com/>

23.-27. februar: 8th World Congress of the International Federation of Environmental Health, Durban, Sydafrika.

<http://www.saieh.co.za/congress.htm>

9.-13. maj: The 11th International Workshop on Quantitative Structure-Activity Relationships in Environmental Sciences (QSAR 2004), Liverpool, UK.

<http://www.toxqsar.org>

11.-16. juli: ICT X: 10th International Congress of Toxicology, Tampere, Finland.

Tel. +358 (0)9 58409350, fax. +358 (0)9 58409555

e-mail: ictx2004@congreszon.fi

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

24.-29. oktober: 13th World Clean Air and Environment Congress and Exhibition, Salzburg, Østrig.

Tel: +972 3 9727500, fax: +972 3 9727555

e-mail: cleanair@kenes.com

<http://www.kenes.com/cleanair/>

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

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, f.eks. via hjemmesidens postkasse: post.ismf@sst.dk

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail inden 1. juli 2003 til:

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

også hvis du bare har en god idé!