
miljø og sundhed

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter

Formidlingsblad nr. 31, september 2006

Læs i dette nummer om

[kost og allergi](#)

[plantesteroler og åreforkalkning](#)

[risiko for Parkinsons sygdom – mangan og pesticider](#)

[polymorfi i GPX1 genet – alkoholindtag og rygning](#)

[den relative fugtighed i kontormiljø](#)

Se også

[aktuelle publikationer](#)

[kalender 2006-2008](#)

Indhold

Kan kosten påvirke vores risiko for at udvikle allergi?.....	5
Effekt af plantesteroler på udviklingen af åreforkalkning.	10
Risiko for Parkinsons sygdom: Mangan og pesticider.	18
En polymorfi i GPX1 genet er associeret med ændret GPX aktivitet i forbindelse med alkoholindtag og rygning samt øget risiko for brystkræft.....	26
Den relative fugtighed i kontormiljøet - Et tveægget sværd?.....	31
Set på internet.....	37
Kalender 2006-2008.....	38

Miljø og sundhed

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

Udgives af:

Indenrigs- og Sundhedsministeriets
Miljømedicinske Forskningscenter

Redaktion:

Steffen Loft (ansv.)
Hilde Balling

12. årgang, nr. 31, september 2006.

Oplag 1.000, tilsendes gratis ved henvendelse til:

ISMFs sekretariat, Sundhedsstyrelsen
e-mail: post.ismf@sst.dk

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: Scanprint A/S
ISSN 1395-5241
ISSN elektronisk 1601-4146
URL: <http://www.ismf.dk/blad/ms0602.pdf>

Nyt fra ISMF

ISMF ledes af et centerråd, der består af 13 medlemmer, som udpeges for 3 år ad gangen:

- 1 repræsentant for hver af de 9 medlemsinstitutioner
- 1 repræsentant for Indenrigs- og Sundhedsministeriet
- 1 kontaktperson fra hvert af universiteterne i København, Odense og Aarhus

Udpegningen for perioden 2006-2009 er afsluttet og sammensætningen af det ny centerråd fremgår af listen herunder.

Som formand og næstformand for centerrådet er genudpeget henholdsvis professor dr. med. Steffen Loft, Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab og afdelingslæge, speciallæge Lis Keiding, Sundhedsstyrelsen.

ISMFs rådgivende koordinationsudvalg er et forum for samarbejde med eksterne samarbejdspartnere og fungerer som repræsentantskab for centret. Udvalget består af centerrådets medlemmer og deres stedfortrædere samt repræsentanter for yderligere 15 institutioner og udpeges for 3 år ad gangen. Sammensætningen af det ny rådgivende koordinationsudvalg fremgår af listen på side 3.

Lis Keiding er efter eget ønske udtrådt af redaktionsgruppen for "miljø og sundhed". Redaktionen takker for 6 års godt samarbejde.

ISMFs centerråd

Repræsentanter for de 9 medlemsinstitutioner i ISMF

*Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik,
H:S Bispebjerg Hospital*
Medlem: Overlæge, ph.d. Ann Kryger
Suppleant: Overlæge, dr. med. Niels Erik Ebbenhøj

Arbejds miljøinstituttet
Medlem: Forskningsdirektør, dr. med. vet. Otto Melchior Poulsen
Suppleant: Direktør, dr. med. Palle Ørbæk

Danmarks Fødevareforskning

Medlem: Forskningsprofessor, ph.d.
Lars Ove Dragsted
Suppleant: Sektionsleder Tine Hald

Danmarks Miljøundersøgelser

Medlem: Direktør Henrik Sandbech
Suppleant: Forskningschef Niels Kroer

*Institut for Epidemiologisk Kræftforskning,
Kræftens Bekæmpelse*

Medlem: Programleder, ph.d. Ole Raaschou-Nielsen
Suppleant: Afdelingsleder, overlæge, ph.d.
Anne Tjønneland

Statens Byggeforskningsinstitut

Medlem: Seniorforsker, ph.d. Lars Gunnarsen
Suppleant: Forskningschef Claus Reinhold

Statens Institut for Folkesundhed

Medlem: Seniorforsker, cand. stat., ph.d.
Knud Juel
Suppleant: Forskningsprofessor, dr. med.
Peter Bjerregaard

Statens Serum Institut

Medlem: Afdelingslæge Susan Cowan
Suppleant: Afsnitsleder, ph.d. Søren Uldum

Sundhedsstyrelsen

Medlem: Afdelingslæge, speciallæge
Lis Keiding
Suppleant: Institutchef Kaare Ulbak, Statens
Institut for Strålehygiejne

[Repræsentanter for Indenrigs- og
Sundhedsministeriet](#)

Medlem: Kontorchef Henrik Grosen Nielsen
Suppleant: Fuldmægtig Steen Hartvig Hansen

[Kontaktpersoner fra universiteterne i
København, Odense og Århus](#)

Professor, dr. med. Steffen Loft,
Afdeling for Miljø og Arbejdsmedicin,
Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Københavns Universitet

Professor, ph.d. Tina Kold Jensen,
Institut for Sundhedstjenesteforskning, IST,
Forskningsenheden for Miljømedicin,
Syddansk Universitet - Odense Universitet

Professor, ph.d. Herman Autrup,
Afdeling for Miljø og Arbejdsmedicin,
Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

**ISMFs rådgivende koordinations-
udvalg**

Professor, ph.d. Herman Autrup,
Afdeling for Miljø og Arbejdsmedicin,
Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

Kontorchef Inger Bergmann
Miljøstyrelsen

Forskningsprofessor, dr. med.
Peter Bjerregaard
Statens Institut for Folkesundhed
Center for Sundhedsforskning i Grønland

Lektor, ph.d. Eva Bonefeld-Jørgensen
Afdeling for Miljø og Arbejdsmedicin,
Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

Lektor, Ph.D. og D.Sc. (pharm) Leon Brimer
Institut for Veterinær Patobiologi,
Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole

Afdelingslæge Susan Cowan
Statens Serum Institut

Forskningsprofessor, ph.d. Lars Ove Dragsted
Danmarks Fødevareforskning

Overlæge, dr. med. Niels Erik Ebbenhøj
Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik,
H:S Bispebjerg Hospital

Seniorforsker, ph.d. Lars Gunnarsen
Statens Byggeforskningsinstitut

Sektionsleder Tine Hald
Danmarks Fødevareforskning

Professor, ph.d. Bent Halling-Sørensen
Danmarks Farmaceutiske Universitet

Embedslæge Henrik L. Hansen
Embedslægeinstitutionen for Vejle Amt

Fuldmægtig Steen Hartvig Hansen
Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Professor Mogens Henze
Institut for Miljø & Ressourcer,
Danmarks Tekniske Universitet

Teknisk chef Allan Astrup Jensen
FORCE Technology, Energi og Miljø

Professor, ph.d. Tina Kold Jensen
Institut for Sundhedstjenesteforskning, IST,
Forskningsenheden for Miljømedicin,
Syddansk Universitet - Odense Universitet

Seniorforsker, cand. stat., ph.d. Knud Juel
Statens Institut for Folkesundhed

Afdelingslæge, speciallæge
Lis Keiding (næstformand)
Sundhedsstyrelsen

Lektor Lisbeth Knudsen
Afdeling for Miljø og Arbejdsmedicin,
Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Københavns Universitet

Forskningschef Niels Kroer
Danmarks Miljøundersøgelser

Overlæge, ph.d. Ann Kryger
Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik,
H:S Bispebjerg Hospital

Professor, dr. med.
Steffen Loft (formand)
Afdeling for Miljø og Arbejdsmedicin,
Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Københavns Universitet

Afdelingschef Benny Majborn
Forskningscenter Risø,
Afdeling for Stråleforskning

Kontorchef Henrik Grosen Nielsen
Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Instituttleder, lektor, ph.d. Jesper Bo Nielsen
Institut for Sundhedstjenesteforskning, IST,
Forskningsenheden for Miljømedicin,
Syddansk Universitet - Odense Universitet

Civilingeniør Ove Nielsen
Erhvervs- og Byggestyrelsen

Forskningsdirektør, dr. med. vet. Otto
Melchior Poulsen
Arbejds miljøinstituttet

Programleder, ph.d. Ole Raaschou-Nielsen
Institut for Epidemiologisk Kræftforskning,
Kræftens Bekæmpelse

Forskningschef Claus Reinhold
Statens Byggeforskningsinstitut

Statsgeolog Per Rosenberg
Danmarks og Grønlands Geologiske
Undersøgelse

Instituttleder Torben Rosenørn
Aalborg Universitet Esbjerg

Direktør Henrik Sandbech
Danmarks Miljøundersøgelser

Afdelingsleder, overlæge, ph.d.
Anne Tjønneland
Institut for Epidemiologisk Kræftforskning,
Kræftens Bekæmpelse

Institutchef Kaare Ulbak
Statens Institut for Strålehygiejne,
Sundhedsstyrelsen

Afsnitsleder Søren Uldum
Statens Serum Institut

Lektor, ph.d. Ole Vang
Institut for Biologi og Kemi,
Roskilde Universitets Center

Underdirektør Helle Westphal
Institut for Vand og Miljø/
Dansk Toksikologi Center

Direktør, dr. med. Palle Ørbæk
Arbejds miljøinstituttet

Kan kosten påvirke vores risiko for at udvikle allergi?

Af Susanne Brix Pedersen og Hanne Frøkiær, Biocentrum-DTU

Flere og flere oplever ubehaget ved allergi over for inhalationsallergener som husstøv, svampe eller pollen fra træer eller græs. I England er antallet af børn med astma steget med omkring 5 % om året gennem de sidste 20-30 år, og lignende stigninger er blevet rapporteret i bl.a. Sverige, Schweiz og USA. I disse undersøgelser ses også en stigning i forekomsten af andre former for allergi, såsom høfeber og eksem (1).

Hvert år i højsæsonen for birkepollen eller græspollen oplever et antal mennesker inhalationsallergi for første gang, og i år er der givetvis i Danmark kommet en del nye birkepollen-allergikere efter den voldsomme eksponering for birkepollen, vi oplevede her i landet i maj måned i år.

Der er således ingen tvivl om, at eksponering for det, der forårsager allergien, er nødvendigt for udvikling af allergi, men hvorfor det kun er nogle af de mennesker, som udsættes for store mængder allergener, der udvikler allergi, må forklares ved, at nogle personer er disponerede for allergi forud for eksponeringen.

En genetisk disponering kan ikke alene forklare den stigning i allergiforekomsten, da gener ikke kan ændre sig over så kort en periode, ej heller kan det forklares med en stigning i eksponering, da det er almindeligt kendt, at pollentallene varierer meget fra år til år. Derfor må der søges andre forklaringer på stigningen i antallet af personer, der lider af inhalationsallergi i den vestlige verden.

Epidemiologiske studier

At den vestlige verdens livsstil spiller en rolle i stigningen i allergi bestyrkes af epidemiologiske studier fra lande eller områder, hvor leve-måden har ændret sig dramatisk inden for en ganske kort årrække, som det er tilfældet i Grønland og i det tidligere Østtyskland.

En undersøgelse i hhv. Hamborg og Erfurt sammenlignede forekomsten af luftvejsallergier hos voksne i de to byer. Der sås bl.a. en meget højere forekomst af allergi mod birk, græs og kat (hhv. 24 vs. 19 %, 19 vs. 8 % og 10 vs. 2 %) i Hamborg (2). Undersøgelsen, som er en af flere med lignende resultater, viste, at på trods af at luftforureningen i Erfurt, målt som mængden af svovldioxid og massen af svævestøv, var meget højere end i Hamborg, var frekvensen af inhalationsallergier signifikant lavere. Hvis forskellen i allergifrekvensen skyldes vestlige livsstilsfaktorer, er det rimeligt at forvente en kraftig stigning i allergitilfælde hos tidligere østtyskere efter murens fald i 1989, da den vestlige livsstil hurtigt vandt indpas i denne del af det nuværende Tyskland. Derfor er der foretaget flere undersøgelser af dette. De viser, at der blandt skolebørn er en stigning i inhalationsallergier i et antal større byer i det tidligere Østtyskland, men at forekomsten af astma ikke er steget i samme periode. Dette kan meget vel skyldes den højere luftforurening, der var i det tidligere Østtyskland, som har forårsaget et stort antal ikke allergibetingede astmatilfælde (3-5).

En undersøgelse fra 1998 viste, at antallet af grønlandske skolebørn med allergi er halvt så stort som antallet af allergiplagede danske skolebørn. Dette kan til dels forklares ved børnenes genetiske baggrund og det, at de udsættes for lavere mængder af pollen i Grønland end f.eks. i Danmark (6).

Imidlertid fandt man i en sammenligning af allergiforekomsten i forskellige aldersgrupper af grønlændere i 1987 og 1998 en fordobling i forekomsten af allergi i aldersgruppen 15-80 år. Det er den største stigning i allergi, der nogensinde er påvist, og det antyder, at elementer i den nuværende vestlige livsstil kan spille en rolle (7). Grønlænderne har de seneste

Tabel 1. Hvad forårsager allergi?

Exogene faktorer der påvirker sensibilisering	
Eksposering	Mængde og koncentration
	Hyppighed
	Exponeringsvej
Luftforurening	Tobaksrøg
	Geografiske faktorer
Tilstedeværelsen af faciliterende stoffer	Metaller
	Detergenter

årtier ændret deres kostvaner væsentligt. Hvor marine produkter førhen var den altovervejende kost, er kosten i dag betydelig mere som i Vesteuropa, og indtaget af fiskeolie er derfor faldet.

Epidemiologiske fund som de her omtalte peger således på, at livsstilen, inklusive kostvaner, påvirker risikoen for udvikling af allergi. Epidemiologiske undersøgelser kan imidlertid ikke bevise en sammenhæng, men blot danne baggrund for hypoteser om årsager og mekanismer involveret i udviklingen af allergi.

Hygiejne-hypotesen

Hygiejne-hypotesen er en af de hypoteser, der er fremkommet på baggrund af de epidemiologiske undersøgelser. Nogle væsentlige ændringer i vores livsstil er måden, vi gør rent på, og hvad vi anser for rent. Dette gælder også for vores fødevarer. Førhen var det almindeligt at drikke mælken direkte fra koen, at bo tæt sammen med husdyrene, og bad var en ugentlig eller oftest sjældnere begivenhed. I dag er mælk og mælkeprodukter pasteuriserede, de færreste mennesker har jævnlig kontakt med dyr som køer og får, og de fleste bader dagligt. Alt dette har sammen med den flittige brug af antibiotika og vacciner ændret sammensætningen af de bakterier, vi dagligt er i kontakt med, og der er efterhånden generel konsensus om at vores ændrede vaner dermed ændrer mikrofloraen i vores slimhinder, f.eks. i tarmen og luftvejene, og at dette er en vigtig faktor i den øgede tilbøjel-

Tabel 2. Hvad forårsager tilbøjeligheden til allergi?

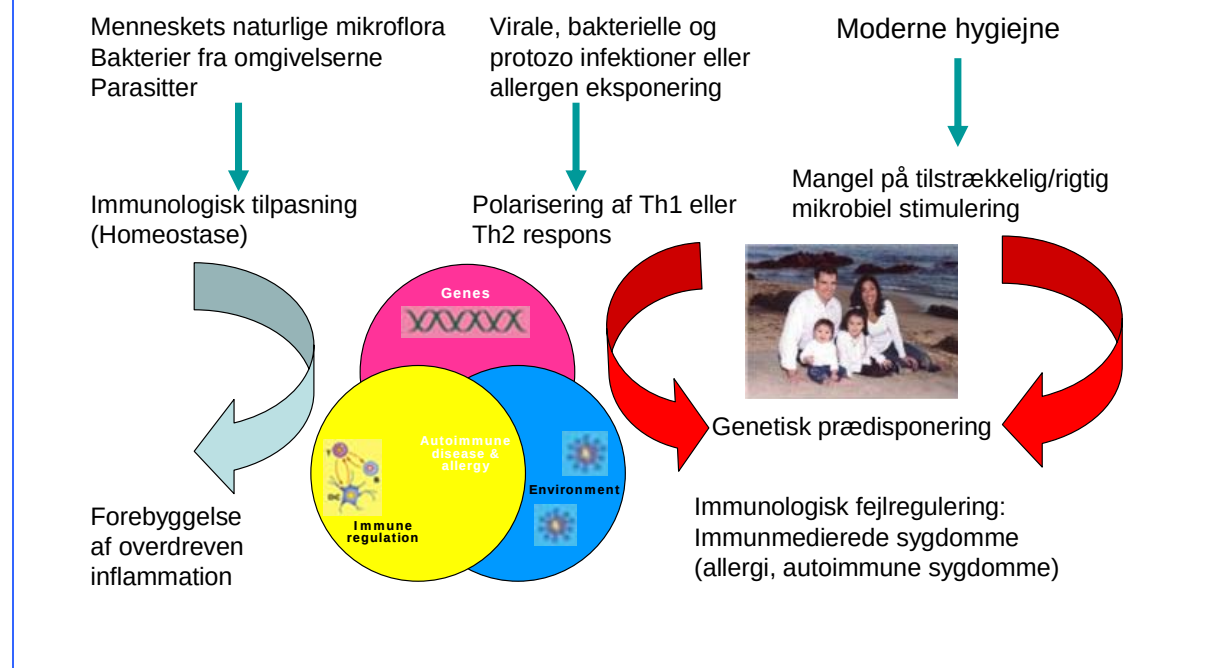
Endogene faktorer der påvirker sensibilisering
Genetisk indflydelse
Sygdom
Kosten
Tarmfloraen
Alder
Køn

lighed til at udvikle allergi. Dette kaldes hygiejne-hypotesen. Hygiejne-hypotesen postulerer, at mikroorganismer i vores omgivelser polariserer immunforsvaret mod hhv. et allergisk eller et cellulært respons (det såkaldte Th2/Th1 paradigme) (8). Ifølge hygiejne-hypotesen indebærer velfærdssamfundet med dets forbedrede hygiejne og sanitet, større boliger, mindre familier, antibiotika og vaccinationsprogrammer samt måden at producere mad på, at nutidens børn ikke i samme grad som tidligere møder disse mikroorganismer, hvilket måske manifesterer sig som en større allergisk tilbøjelighed (8).

Børns tarmflora og immunforsvar

Mave-tarmkanalen er steril hos barnet indtil det fødes; da koloniseres den gradvist med bakterier fra barnets omgivelser. I løbet af de første leveår er etableret en tarmflora, som er stabil og kun ændrer sig delvist, alt efter den kost, vi indtager. Koloniseringen af tarmen er en forudsætning for at barnet kan udvikle et fuldt funktionelt immunforsvar (9). Ved fødslen er det umodne immunsystem polariseret på en måde, som favoriserer udvikling af allergiske reaktioner, og mødet med bakterier fra omgivelserne er afgørende for at immunforsvaret kan modnes på rette vis. Dette menes at være årsagen til, at mange børn, der har allergi mod visse fødevarer de første par leveår, vokser fra deres allergi (10).

Er møde med "gamle kendinge" en forudsætning for den rigtige modning af immunsystemet ?



Figur 1. Den fremherskende teori omkring betydningen af mikroorganismene i det omgivende miljø for et balanceret immunforsvar, der forhindrer sygdomme, men ikke overreager på ufarlige antigener. Mikroorganismer genkendes af immunforsvaret som gode eller dårlige "gamle kendinge" og påvirker immunforsvaret derefter. Kosten er en af de komponenter, der kan påvirke den mikroflora, vi huser i tarmen og på andre slimhinder.

Efterhånden som immunforsvaret modnes, ændres polariseringen således, at respons overfor patogener favoriseres, samtidigt med at der ses tolerance mod i princippet harmløse antigener, som f.eks. fødevarerproteiner og pollen. Alt tyder på, at de mikroorganismer, der kommer ned i tarmkanalen de første leveår, påvirker immunforsvaret, således at det modnes med forskellig hastighed eller endog forbliver i den allergifavoriserende tilstand (11).

Den svenske børnelæge Björkstén har sammenlignet forekomsten af forskellige allergisymptomer i Sverige og Estland og har desuden undersøgt tarmfloraen hos børn fra de to

lande (12,13). Selvom lidelser som astma og bronkitis var lige ofte forekommende i de to lande, var forekomsten af allergisk betingede lidelser signifikant større i Sverige (12).

Ved sammenligning af sammensætningen af mikrofloraen i fæces fra børn fra Stockholm og Estland sås markante forskelle i forekomsten af forskellige bakterier hos allergiske og ikke allergiske børn. Særligt var der et markant højere antal af mælkesyrefermenterende bakterier (lactobacilli) i fæces fra raske børn, mens allergiske børn havde et højere antal af coliforme bakterier og *Staphylococcus aureus* (13). Interessant er det, at data vedrørende bakterie-

sammensætningen i faeces fra børn fra halvtredserne i Stockholm viste en bakteriesammensætning meget lig den, der i den nyere undersøgelse blev fundet hos børn fra Estland, hvor forekomsten af allergi er meget lavere.

Der er således observeret en stærk korrelation mellem forekomsten af allergi og bakteriesammensætningen i mave-tarmkanalen. Det er derfor nærliggende, at der er en direkte sammenhæng mellem den enkelte persons tarmflora og tendensen til at udvikle en allergi, hvis personen udsættes for store mængder af et allergen. Dette er dog ikke endeligt bevist ligesom det ikke er endeligt kendt, hvilke bakterier, der i givet fald er skadelige, og hvilke, der er gode i forbindelse med at undgå allergi.

I et studie i Finland, hvor man gav gravide mødre, der led af allergi, et tilskud af mælkesyrebakterien *Lactobacillus Rhamnosus GG*, sås et fald i antallet af børn med astmaeksem (14). Studier som dette indikerer, at moderens tarmflora har betydning for barnets tilbøjelighed til at udvikle allergi, muligvis fordi bakterierne fra moderen er de første barnet møder ved en naturlig fødsel.

Hvad med kosten

Den kost vi spiser kan påvirke såvel sammensætningen af vores tarmflora som vores celler direkte. Eksempler på hvorledes komponenter i vores kost kan påvirke tarmfloraens sammensætning er jern og kostfibre. Mængden af jern i kosten kan påvirke tarmfloraens sammensætning, da forskellige bakterier har et forskelligt behov for jern. Kostfibre inkluderer alle former for kulhydrater, der ikke kan nedbrydes af de humane fordøjelsesenzymer, og inkluderer således plantefibre og oligosakkarider fra mælk. Især human mælk indeholder en høj koncentration af oligosakkarider, som således bliver en god vækstfaktor for bakterier som bifidobakterier (9). Hvorvidt modermælken indhold af oligosakkarider og disses indflydelse på tarmfloraen har betydning i forbindelse med allergi er dog meget omdiskuteret.

Kostens indhold af fedt afspejles i kroppens cellemembraner, og alt efter forholdet mellem de forskellige fedtsyrer i vores cellemembraner reagerer immunceller forskelligt på forskellige stimuli. Det skyldes, at n-3 fedtsyrerne i cellen på forskellig vis kan påvirke signaloverførsel, gentranskription og produktionen af eicosanoide, f.eks. prostaglandinerne (15).

Fiskeolie, der er rig på n-3 fedtsyrer, er vist at have anti-inflammatoriske effekter, og det er desuden foreslået, at fiskeolie skulle kunne forebygge allergi, ikke mindst på grund af de forskelle i forekomsten af allergi, der er fundet hos grønlændere og danskere. I et studie, hvor ammende mødre i barnets første fire levemånder fik tilskud af fiskeolie eller indtog meget lave mængder af fisk, afspejledes mødrenes n-3 fedtsyreindtag i modermælken og i børnenes røde blodlegemer i 4-måneders alderen. Ved 2½ års alderen, ca. to år efter forsøgets afslutning, sås der en større produktion af interferon- γ i blod fra de børn, der havde fået n-3 fedtsyrer via modermælken (16). Interferon- γ produktionen stiger, når immunsystemet polariseres mod et cellulært respons, dvs. væk fra tilbøjeligheden til allergi. Derfor kan interferon- γ anses for en markør for modning af immunsystemet i barndommen. Et højt indtag af fiskeolie i de første levemånder synes således at bevirke en hurtigere modning af immunsystemet og dermed svække disponeringen for allergi. Dette kan muligvis være med at til forklare den lavere forekomst af allergi hos grønlændere.

På nuværende tidspunkt er der altså flere teorier angående de sidste årtiers stigning i allergi-forekomsten i Vesteuropa og USA, hvori kosten spiller en væsentlig rolle. Der er givetvis mange forskellige faktorer, der er medvirkende til ændringen i vores immunsystems uhensigtsmæssige reaktion på allergener, og kostens betydning er kun en del af dem. Udfordringen er nu at udforske, hvor stor en rolle kosten spiller og søge at forstå de mekanismer, hvormed kostkomponenter og kostassocierede faktorer påvirker vores immunforsvar.

Referencer

1. Jarvis D, Burney P. *The epidemiology of allergic disease*. BMJ 1998;316:607-10.
2. Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, Boczor S, Claussen M, Wichmann HE, Magnussen H. *Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: West and East Germany*. Eur Respir J 1996;9:2541-52.
3. Frye C, Heinrich J, Wjst M, Wichmann H-E. *Increasing prevalence of bronchial hyperresponsiveness in three selected areas in East Germany*. Eur Respir J 2001;18:451-8.
4. Ring J, Kramer U, Schäfer T, Abeck D, Vieluf D, Behrendt H. *Environmental risk factors for respiratory and skin atopy: results from epidemiological studies in former East and West Germany*. Int Arch Allergy Immunol 1999;118:403-7.
5. Kramer U, Link E, Oppermann H, Ranft U, Schäfer T, Thriene B, Behrendt H, Ring J. *Studying school beginners in western and eastern Germany: allergy trends and sensitizations 1991-2000*. Gesundheitswesen 2002;64:657-63.
6. Krause TG, Koch A, Poulsen LK, Kristensen B, Olsen OR, Melbye M. *Atopic sensitization among children in an arctic environment*. Clin Exp Allergy 2002;32:367-72.
7. Krause TG, Koch A, Friberg J, Poulsen LK, Kristensen B, Melbye M. *Frequency of atopy in the Arctic in 1987 and 1998*. Lancet 2002;360:691-2.
8. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. *The many faces of the hygiene hypothesis*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:969-77.
9. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo ACM, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW. *Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:61-7.
10. Christensen HR, Frøkiær H. *Immunomodulating effects of lactic acid bacteria*. In: Food Biotechnology: second edition, revised and expanded. Shetty K, Pometto A, Paliyath G (eds). Marcel Dekker, New York, 2005. Chapter 2.25, 1167-1204.
11. Vaughan EE, de Vries MC, Zoetendal EG, Ben Amor K, Akkermans ADL, de Vos WM. *The intestinal lactic acid bacteria*. Antonie Van Leeuwenhoek 2002;82:341-52.
12. Björkstén B. *Genetic and environmental interaction in children*. Prog Allergy Clin Immunol 1999;3:97-103.
13. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. *The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children*. Clin Exp Allergy 1999;29:342-6.
14. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Keroa P, Koskinen P, Isolauria E. *Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2001;357:1076-79.
15. Yacoub P. *Fatty acids as gatekeepers of immune cell regulation*. Trends Immunol 2003;24:639-45.
16. Lauritzen L, Kjør TMR, Frøekilde M-B, Michaelsen KF, Frøkiær H. *Fish oil supplementation of lactating mothers affects cytokine production in 2½-year-old children*. Lipids 2005;40:669-76.

Effekt af plantesteroler på udviklingen af åreforkalkning

Af Malene Schrøder, Kirsten Pilegaard og Alicja Mortensen, Danmarks Fødevareforskning

Baggrund

Hjerte-karsygdomme

I Danmark skyldes 24 % af alle dødsfald i 2001 hjertesygdomme (Sundhedsstyrelsen, 2005). Blandt hjertesygdommene er den hyppigst forekommende iskæmisk hjertesygdom, som skyldes åreforkalkning i kranspulsåren. Klinisk kan åreforkalkning desuden komme til udtryk ved blodprop i hjertet, blodprop i hjernen, hjerneblødning, udvidelser af et kar eller reduceret blodcirkulation i de perifere kar, især i benene. Åreforkalkning er den almindelige betegnelse for en sygelig forandring i karvæggens inderste lag, hvor der med tiden dannes fedtaflejringer (plak), som forsnævrer karrets diameter og dermed hindrer fri blodgennemstrømning.

Åreforkalkning er en multifaktoriel lidelse relateret til både genetiske og miljømæssige faktorer. At der er en sammenhæng mellem blodets indhold af kolesterol og forekomsten af åreforkalkning er velkendt, ligesom kostens sammensætning er af væsentlig betydning for at opnå eller bevare et lavt kolesteroltal.

Allerede i en ung alder begynder mennesket at udvikle de tidlige stadier af åreforkalkning, som giver anledning til synlige forandringer i karvæggen. I den forebyggende behandling af åreforkalkning er målet at kunne udskyde tidspunktet for, hvornår de tidlige forstadier begynder at udvikles og desuden forsinke hastigheden, hvormed disse udvikler sig til at være et sundhedsmæssigt problem eller direkte livstruende.

For at nedsætte risikoen for at udvikle livstruende åreforkalkning bør der gribes ind på tre stadier for at: 1) forsinke udvikling af de tidlige forandringer 2) mindske hastigheden hvormed åreforkalkning udbredes og 3) øge nedbrydningen af eksisterende plak (Plat & Mensink, 2005).

Kolesterol

Kolesterol er et molekyle, der syntetiseres i kroppen og udgør en livsnødvendig bestanddel af alle menneskets cellemembraner. Kolesterol er også naturligt forekommende i blodet samt som en bestanddel af blodplasmaets fedtholdige proteiner (lipoproteiner), men når det forekommer her i forhøjede mængder, øger det risikoen for udvikling af åreforkalkning.

Graden af åreforkalkning stiger i takt med stigende mængder af de specielt farlige lette lipoproteiner, (low-density lipoproteiner, LDL) i blodet. Den type kolesterol, der findes i LDL, kaldes derfor populært den "lede" kolesterol. Stigende mængder af de tungere lipoproteiner (high-density lipoproteiner, HDL) virker derimod hæmmende på udviklingen af åreforkalkning og denne type kaldes derfor også den "herlige" kolesterol (Barter, 2005).

Kolesterol optages i blodet fra tyndtarmen, og heraf kommer ca. 1/3 fra den mad, vi spiser, mens ca. 2/3 er blevet udskilt fra leveren via galden og genoptaget fra tarmen. Der er forskellige midler til at sænke kolesteroltallet, enten medicinsk eller vha. kostændringer. Ved at nedsætte optagelsen af kolesterol fra tarmen til blodet kan man effektivt sænke kolesteroltallet. Denne artikel handler om mulighederne for at nedsætte kolesteroltallet ved at spise fødevarer tilsat plantesteroler.

Lovgivning om plantesteroler

EUs Videnskabelige Komité for Levnedsmidler (Scientific Committee on Food, SCF) gav i 2000 sin første udtalelse til en ansøgning om at markedsføre plantesterolestere i plantemargarine i EU i henhold til EU regulativet fra 1997 om nye levnedsmidler og levnedsmiddelingredienser (258/97/EC). Denne ekspertudtalelse førte til en kommissionsbeslutning (2000/500/EC) om at plantesterolestere måtte markeds-

føres i plantemargarine under visse betingelser om mærkning af produkterne. Efterfølgende har EUs ekspertpanel under EFSA (Scientific Panel on Dietetics, Nutrition and Allergies) taget stilling til godkendelse af flere levnedsmidler tilsat plantesterolestere og senest har EFSA i år forholdt sig positivt til en producentansøgning om godkendelse til at lancere et ris-mælksprodukt tilsat plantesterolestere i EU. I svaret fra EFSA opsummeres de gældende regler for plantesteroler i fødevarer, hvor der er givet tilladelse til markedsføring af levnedsmidler inden for følgende fødevarekategorier:

1. plantemargarineprodukter (ikke fritureolier og stegemargariner)
2. mælkeprodukter
3. kryddersaucer og salatdressing
4. rugbrødsprodukter

SCF har flere gange udtalt bekymring om det kumulerede indtag via en bred vifte af fødevarer tilsat plantesteroler (SCF, 2002, 2003a). Generelt indskræpes det i ekspertudtalelserne om plantesterolberigede fødevarer fra både SCF og EFSA, at man skal minimere sandsynligheden for at den daglige indtagelse overstiger 3 g/dag. Forudsat at indtagelsen ikke overstiger 3 g/dag finder SCF og EFSA, at brugen af plantesteroler er sikker set fra et sundhedsmæssigt synspunkt (SCF, 2003b).

I 2004 kom der et regulativ fra kommissionen, der specifikt omhandler mærkning af fødevarer tilsat steroler, stanoler eller deres respektive estere (2004/608/EC), idet det skønnedes nødvendigt, at producenterne giver mere detaljerede oplysninger om korrekt brug på produkterne.

Fødevarestyrelsen stiller i dag forskellige krav til mærkning af levnedsmidler, der er tilsat plantesteroler, bl.a. skal mængden af plantesteroler angives. Endvidere skal det på emballagen fremgå, at produkterne er beregnet til personer, der ønsker at sænke deres kolesterolindhold i blodet, og at patienter, der indtager kolesterolsænkende medicin, kun bør bruge produktet under lægeligt tilsyn. Herudover skal det oplyses, at produktet måske ikke er egnet til gravide, ammende kvinder eller børn under

5 år, og der skal vejledes om, at produktet bør indgå som led i en sund kostsammensætning.

I Danmark er salg af fødevarer tilsat plantesteroler noget relativt nyt og udvalget af levnedsmidler tilsat plantesteroler er stadig forholdsvis begrænset i forhold til andre lande i EU.

Biologiske effekter af plantesteroler

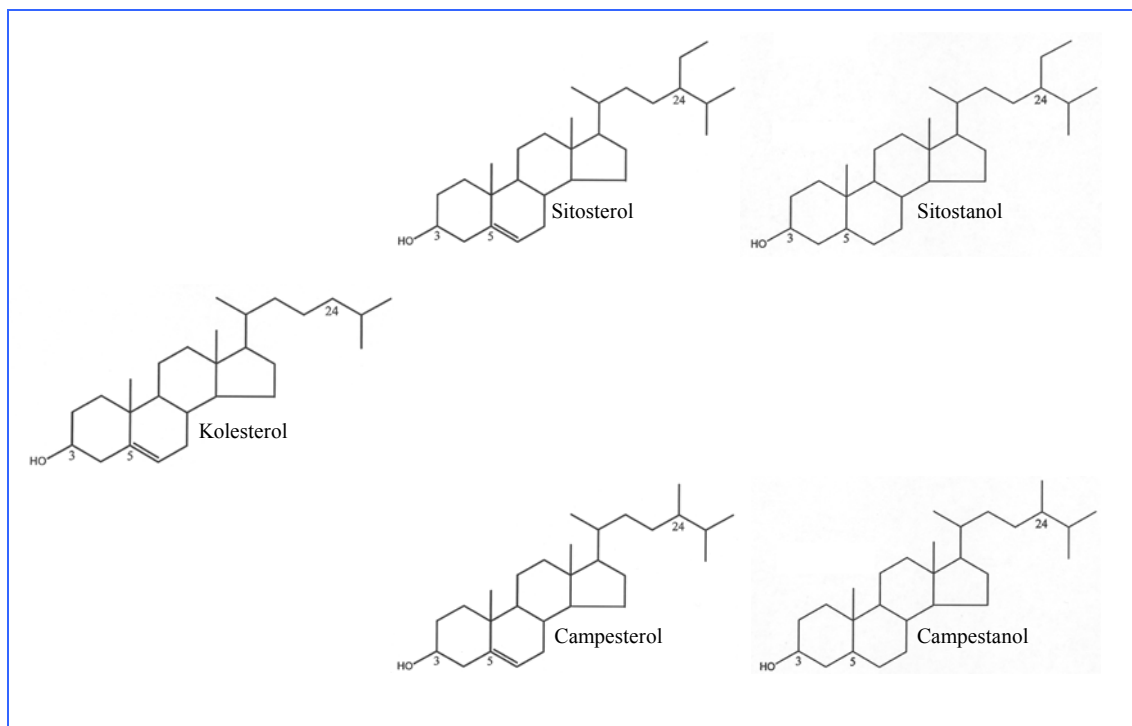
Plantesteroler

Ligesom menneskets celler har kolesterol i cellemembranen, har planteceller tilsvarende steroler i deres cellemembran og disse kaldes overordnet for plantesteroler (eller fytosteroler). Plantesteroler findes naturligt i relativt høje koncentrationer i nogle vegetabiliske olier som f.eks. majsolie (952 mg/100g) og solsikkeolie (725 mg/100g). Nødder, brød og grøntsager er andre kilder til plantesteroler. Koncentrationen af plantesteroler er lavere i disse fødevarer end i de ovennævnte vegetabiliske olier, til gengæld indtages de i større mængde (Ostlund, 2002). Plantesteroler som tilsættes fødevarer udvindes i dag primært fra sojabønner og forskellige vegetabiliske olier. Tilsætning af plantesteroler til specielle typer fødevarer for at opnå nedsat kolesteroloftagelse fra tarmen er forholdsvis nyt trods et længerevarende kendskab til de kolesterolsænkende egenskaber af disse plantestoffer (Thompson & Grundy, 2005).

Steroler, stanoler og deres estere

Plantesterolernes kemiske opbygning adskiller sig kun minimalt fra kolesterol (se fig. 1). Steroler adskiller sig fra kolesterol ved at have en anden opbygning af sidekæden, mens stanoler er mættede steroler med en ændring i B-ringen. De to plantesteroler, der forekommer i størst koncentration i planterne, er sitosterol og campesterol, som kan mættes til hhv. sitostanol og campestanol.

Når der i litteraturen og fra producenteres side tales om plantesteroler, er dette en populær og forkortet betegnelse for de af industrien benyttede *plantesterolestere* og *plantestanolestere*, hvilket kan give anledning til en vis forvirring.



Figur 1. Strukturformler for kolesterol og de to hyppigst forekommende plantesteroler samt deres mættede stanolformer. Øverst ses sitosterol og -stanol. Nederst ses campesterol og -stanol.

Frie steroler og stanoler har en meget lav opløselighed og dette er grunden til, at der i industrien er arbejdet på at udvikle sterol- og stanolestere, som er langt mere fedtopløselige og derfor bedre egnede til at tilsættes et bredt udvalg af fødevarer (Thompson & Grundy, 2005).

Den mekanistiske virkning af plantesterolerne er primært gennem hæmning af kolesteroloptagelsen i tyndtarmen. Den kolesterolsænkende effekt fremkommer ved at plantesterolerne er til stede i tarmen og udkonkurrerer optagelsen af kolesterol, idet de indbygges frem for kolesterol i micellerne, som optages over tarmcellernes membran. Det er vist, at stanolesternerne (og formodentlig sterolesterne) hydrolyseres til frie stanoler (og steroler) i den øverste del af tyndtarmen (Katan et al, 2003). Plantesterolerne optages let fra tarmindeholdet og ind i tarmcellerne, men herfra absorberes de dårligt videre ind i blodbanen i de såkaldte chylomikroner (fedtholdige partikler, der regnes til lipoproteinerne).

Mange studier er gennemført for at belyse plantesterolernes kolesterolsænkende effekt. Det er vist, at disse indirekte sænker den totale mængde kolesterol i blodet samt den "lede" LDL-kolesterol, men at de ikke påvirker forekomsten af den "herlige" HDL-kolesterol. Reduktionen i LDL er på op til 10-14 %. Kroppens reaktion på den faldende optagelse af kolesterol fra tarmen er, at cellerne sekundært øger egensyntesen af kolesterol, hvilket kan ses ved stigende koncentrationer af forstadiet til kolesterol (lathosterol) i blodet. Samtidig opreguleres antallet af LDL-receptorer på celleoverfladen, hvilket medfører en øget optagelse i cellerne af LDL-kolesterol fra blodet. Dette forklarer, hvorfor der i blodet kan måles sænkede mængder LDL-kolesterol (Plat & Mensink, 2005).

I den vestlige verden er indtagelsen af kolesterol fra maden ca. 300-500 mg/dag. Indtagelsen af naturligt forekommende steroler i vegetabiliske fødevarer varierer fra ca. 200-400 mg/dag (Korpela et al, 2006) og for stanolernes ved-

kommende er den daglige indtagelse mindre end 10 mg/dag (Clifton, 2002). Trods sammenlignelige mængder i føden er mængden af steroler i blodet hos raske individer kun ca. 0,5 % af kolesterolmængden. Dette tyder på, at sterol optages i væsentlig mindre grad end kolesterol. Stanolerne optages i endnu mindre grad end sterolerne og findes kun i koncentrationer på ca. 0,05 % af kolesterol i plasmaet. (Thompson & Grundy, 2005). Hvor udskillelsen af kolesterol ligger på 40-60 % er disse tal oppe på mere end 95 % for sterolerne og over 98 % for stanolerne (Clifton, 2002).

Forskellen på effekten af sterolestere og stanolestere er undersøgt i både kortere- og længerevarende undersøgelser hos mennesker. I sammenlignelige forsøg viste det sig, at de to estere ved kortvarende behandling af forhøjet kolesterol virkede lige effektivt. Ved længerevarende indtagelse aftog effekten af sterolesternerne i løbet af en 2 måneders behandlingsperiode i modsætning til effekten af stanolesternerne, som forblev uforandret i samme periode. Således ser det ud til at stanolestere er at foretrække ved længerevarende behandling af forhøjet kolesterol (hyperkolesterolæmi) (O'Neill et al, 2005).

Indtagelse af plantesteroler hos mennesker

Effekt af dosering

Studier viser, at der allerede efter få ugers indtagelse af sterol- og stanolestere ses effekt på LDL-kolesterol i blodet og at blodværdierne derefter forbliver stabile og lave ved indtagelse i op til et år (Katan et al, 2003). Efter et år var effekten på LDL en 8,5 % reduktion ved indtagelse af 1,8 g stanoler per dag og en reduktion på 5,9 % ved indtagelse af 1,6 g sterol per dag (Katan et al, 2003). Et indtagstudie viser effekt af stanolester tilsat plantemargarine med signifikante fald i LDL-kolesterol ved doser på 1,6 g/dag eller højere. Dog ses der ikke større sænkning ved doser på 2,3 g/dag eller 3,2 g/dag (Thompson & Grundy, 2005)

Der er i et tidligere studie (Wester, 1999) fundet en klar dosis-respons hos mennesker ved en indtagelse af stanolester på 0,8-1,6 g/dag og

den maksimale effekt ses ved en dosis på 2,2 g/dag. De fleste studier fokuserer på effekten af doser på mellem 2 og 3 g/dag og kun få studier rapporterer effekterne af dosering med mindre end 2 g/dag eller mere end 3 g/dag. Overordnet konkluderes det, at den optimale effekt på LDL-kolesterol findes ved doser på omkring 2 g/dag og at det ikke kan retfærdiggøres at spise større mængder for at opnå en bedre effekt (Thompson & Grundy, 2005). Denne konklusion underbygges i et andet indtagstudie, hvor effekten på det totale kolesteroltal samt LDL-kolesterol blev målt for forskellige doser af stanolester i margarine. En indtagelse af 2 g/dag resulterede i en 12 % nedsættelse af LDL-kolesterol i blodet, hvorimod større mængder (3 g/dag og 4 g/dag) ikke resulterede i en yderligere sænkning af disse blodværdier (Cater et al, 2005).

Nyere studier viser, at den kolesterolsænkende effekt af en plantesterolholdig kost er bedst hos de mennesker, som spiser de største mængder fedt- og kolesterolholdig mad. Denne befolkningsgruppe viser således det største respons (procentvise sænkning), men det betyder dog ikke, at den gunstige effekt ved indtagelse af en sund og varieret kost kan negligeres eller at mennesker, der spiser mindre fedt, ikke opnår en gavnlig effekt af plantesteroler i maden (O'Neill et al, 2005).

Almindelig vegetabilsk kost og vegetabilske madolier indeholder som førnævnt også naturlige plantesteroler. Således diskuteres det, hvorvidt effekten af fødevarer, der er beriget med plantesteroler, skal lægges oveni den basale effekt af en almindelig vegetabilsk kost. Der eksisterer dog ikke tilstrækkelig data om kostens naturlige indhold af plantesteroler og om, hvorvidt disse har en indvirkning på menneskets kolesteroltal.

Tilgængelige fødevaredatabaser bør udvikles til at inkludere denne parameter for at muliggøre en beregning af indtagelsen af naturligt forekommende plantesteroler i forskellige befolkningsgrupper (Ostlund, 2002). Danmarks Fødevareforskning deltager i et EU-finansieret projekt, EuroFIR, hvor en af opgaverne er kri-

tisk at vurdere videnskabelige artikler om bioaktive stoffer i fødevareplanter, herunder bl.a. plantesteroler, og indføre oplysningerne i en database.

Produktudvikling

De første plantesterolberigede levnedsmidler, der blev lanceret på det europæiske marked, var fedtholdige produkter som margarine og mayonnaise, men producenterne udvikler løbende mere fedtfattige alternativer. Effekten af plantesterolerne og deres estere er derfor blevet sammenlignet i fødevarer med højt hhv. lavt fedtindhold. Esterificering øger fedtopløseligheden af stanol med en faktor 10, hvilket har gjort det muligt at tilsætte disse til fødevarer med meget lave fedtprocenter som mælk, yoghurt og frugtjuice, uden at det går ud over produktets kvalitet. Resultatet af en kostundersøgelse, hvor der blev serveret enten kød, pasta eller yoghurt beriget med stanolestere viste, at fødevaretypen er underordnet og at produktet ikke behøver indeholde fedt. Ligeledes er én daglig dosering tilstrækkelig til at opnå den ønskede sænkning af total- og LDL-kolesterol på mellem 6,8 og 12,6 % (Salo & Wester, 2005) (Thompson & Grundy, 2005).

Kombinationseffekt af plantesteroler i kosten og medicinsk behandling med statiner

Der er stor interesse for brugen af kolesterol-sænkende medicin, og den mest udbredte gruppe af produkter med denne effekt kaldes til sammen statiner. Statiner virker ved at hæmme kolesterolsyntesen i cellerne; de er meget virksomme i deres evne til at sænke mængden af LDL-kolesterol i blodet og er desuden kendte for at have ganske få rapporterede bivirkninger.

Studier af høj-risiko patienter, som er i behandling med statiner, viser, at ved en samtidig indtagelse af stanoler kan der opnås en yderligere sænkning af LDL-kolesterol på op til 13 %. Effekten på LDL-kolesterol i blodet ved samtidig indtagelse af stanoler svarer til effekten af en fordobling eller tredobling af doseringen med statin (Cater et al, 2005). Kombinations-effekten er gunstig, fordi statinerne og plante-

sterolerne regulerer hver deres del af kolesterolbalancen i blodet og cellerne. Statiner hæmmer kolesterolsyntesen i cellerne, og plantesteroler nedsætter kolesteroloftagelsen - begge fører til en lavere koncentration af total kolesterol og LDL-kolesterol i blodet (Katan et al, 2003). Dog er der undersøgelser, der viser, at den gunstige effekt af kombinationsbehandling med statiner og plantesteroler ikke er den samme for alle statiner (Miettinen et al, 2003).

Der er også beskrevet forskellig effekt af henholdsvis stanol- og sterolestere i kombinationsbehandling med statiner (Thompson, 2005). At indtage plantesterolberigede fødevarer som en del af kosten kan også bevirke, at der kan tages lavere doser medicin, eller at man kan udskyde tidspunktet for, hvornår medicinsk behandling bliver en nødvendighed (Katan et al, 2003).

Risiko ved indtagelse af plantesteroler

Hæmmet optagelse af fedtopløselige anti-oxidanter og vitaminer

Der er flere undersøgelser, der viser en nedsat optagelse af de fedtopløselige antioksidanter i forbindelse med en indtagelse af plantesteroler på op til 3,8 - 4,0 g/dag. Den væsentligste effekt var en 25 % reduktion i plasmakoncentrationen af β -karoten. Denne sænkning skal til dels sættes i forhold til den tilsvarende reduktion i mængden af LDL, som transporterer β -karoten i blodet.

Den kliniske og sundhedsmæssige betydning af reduceret β -karoten i plasma er uafklaret, men formodentlig kan det modvirkes ved en øget indtagelse af frugter og grøntsager rige på β -karoten (Plat & Mensink, 2005).

På foranledning af industrien er der blevet gennemført et koststudie, hvor effekten af samtidig indtagelse af plantesterolholdige fødevarer og β -karotenholdige frugter og grøntsager viste, at mere end én β -karotenholdig frugt eller grøntsag om dagen var tilstrækkelig til at stabilisere blodets indhold af β -karoten samtidig med indtagelse af den anbefalede mængde af plantesterolholdig margarine (Noakes et al,

2002). I 2002 gav SCF deres vurdering af langtidseffekten af indtagelse af plantesteroler fra forskellige fødevarer på bl.a. β -karoten. Holdningen var, at et fald i β -karoten niveauet i blodet på op til ca. 1/3 ikke har betydning for de gavnlige antioksidante effekter af β -karoten, men at yderligere undersøgelser er påkrævet.

Øget plasmakoncentration af plantesteroler

Der er identificeret to genetisk disponerede befolkningsgrupper, som lider af enten arvelig familiær hyperkolesterolæmi eller den meget sjældne arvelige sygdom, der kaldes phytosterolæmi. Begge sygdomme kendetegnes ved en overabsorption af kolesterol og plantesteroler fra tarmen og samtidig en reduceret udskillelse af disse gennem galden. Disse mennesker udvikler tidligt i livet åreforkalkning og deraf følgende alvorlige hjerte-karsygdomme (von Bergmann et al, 2005).

At plantesteroler kan vise sig at udgøre en yderligere risikofaktor i forbindelse med udviklingen af åreforkalkning er beskrevet af Glueck et al. (1991), som fandt, at patienter med hyperkolesterolæmi og forhøjet indhold af plantesteroler i blodet havde en højere risiko for at udvikle hjerte-karsygdomme end personer, der alene havde forhøjet kolesteroltal. Hos en gruppe af de undersøgte patienter viste det sig, at der både hos patienten og hos nære familiemedlemmer med lignende hjertesygdomshistorie kunne måles et forhøjet indhold af sitosterol og campesterol i blodet (Sudhop et al, 2002). Dette peger i retning af, at plantesterolerne, i tilfælde af at de optages i for store mængder til blodbanen, kan medvirke til udviklingen af åreforkalkning.

Overabsorption af plantesteroler hos genetisk disponerede befolkningsgrupper har medført bekymring for, hvorvidt øgede mængder af plantesteroler i blodet også kan medføre øget risiko for hjerte-karsygdomme hos den almindelige befolkning (Patel & Thompson, 2006).

Effekt af plantesterol på udviklingen af åreforkalkning i dyremodeller

Der er lavet mange undersøgelser af plantesterolernes effekt på udvikling af åreforkalkning i mus, hamstere og kaniner. De viser alle entydig effekt i form af nedsat fedtakkumulation i karvæggen, men der ses ingen gunstig effekt på allerede eksisterende åreforkalkning. Hos kaniner fodret med et kolesterolholdigt foder, der fremmer udviklingen af åreforkalkning, er der observeret en betydelig nedsat frekvens af åreforkalkning på trods af forhøjet kolesterol i plasma (Katan et al, 2003).

I Danmarks Fødevareforskning er der i forbindelse med et EU-projekt, NOFORISK, i 2004 lavet et mindre pilotforsøg med Watanabe kaniner af egen avl, som har den samme medfødte genetiske defekt som de mennesker, der lider af familiær hyperkolesterolæmi. Studiet er gennemført som indledning til et større 120-dages studie af effekten på udvikling af åreforkalkning ved længere tids indtagelse af sterol- og stanolestere. Kaninerne blev fodret med kolesterol og hhv. sterol- eller stanolester i 20 dage. Der blev målt på blodets koncentration af total kolesterol og bl.a. LDL og HDL, og desuden blev der målt på karvæggens indhold af både kolesterol og plantesteroler. Der fandtes en tydelig gunstig effekt på blodparametrene allerede efter en så kort doseringsperiode (Schrøder et al, 2006).

Når der laves kostinterventionsstudier, er det ikke muligt at studere de direkte effekter på åreforkalkning i karvæggen, men på baggrund af kommende 120-dages studier af effekten af både sterolestere og stanolestere, udvundet fra rapsolie, vil vi forsøge at belyse effekten på åreforkalkning i kaniner. For at lære mere om plantesterolernes indvirkning på åreforkalknings udviklingsstadier studeres både udbredelsen, det samlede areal dækket af plak og graden af plak. En metode til at bestemme graden af plak er at bestemme tykkelsen af selve for-kalkningen i forhold til tykkelsen af karvæggen. Denne vigtige parameter vil måske kunne underbygge den formodede effekt af plantesteroler som middel til at reducere kolesteroltallet

og dermed udviklingen af åreforkalkning (Katan et al, 2003).

Afsluttende bemærkninger

På nuværende tidspunkt har plantesteroler i fødevarer været på markedet i Europa siden 1995, længst i Finland. Endnu er der ikke observeret eller rapporteret nogle uønskede bivirkninger ved indtagelse af disse fødevarer fra forbrugerne. Katan et al (2003) skønner, at der på nuværende tidspunkt er tilstrækkelig dokumentation til at anbefale og opfordre til brug af plantesteroler i kosten for at opnå gavnlige effekter på kolesteroltallet. Dette betyder ikke, at sådanne produkter er lige gunstige for alle befolkningsgrupper, og det er altid vigtigt at afveje de skitserede fordele og de mulige risici, der kan være ved at spise levnedsmidler tilsat tilsyneladende sundhedsfremmende stoffer. Der bør også foretages flere undersøgelser af effekten på LDL ved længere tids anvendelse, da en enkelt undersøgelse tyder på, at effekten af sterolestere klinger af efter et par måneder (O'Neill, 2005).

Med et stigende udvalg af fødevarer tilsat forskellige sundhedsfremmende stoffer, stilles der store krav til den enkelte forbrugers evne til at være opmærksom på ikke at overdosere sig selv. Med et større udvalg følger der naturligt en større forvirring om, hvad der er bedst for den enkelte. Med hensyn til plantesterolerne er det f.eks. vigtigt, at det tydeliggøres, hvilke gunstige effekter der er, at der ikke kan opnås yderligere effekt ved at indtage mere end den anbefalede daglige dosis og at der opfordres til en dialog med lægen omkring hjerte-karsygdomme.

Indtagelse af fødevarer tilsat plantesteroler kan ikke træde i stedet for en sund kost. Fødevarer tilsat plantesteroler skal kombineres med en sund og fedtfattig kost, bestående af rigelige mængder frugt og grønt, vegetabiliske fedtkilder og fuldkornsprodukter. Dette giver de bedste muligheder for et langt liv med øget sandsynlighed for ikke at udvikle hjertesygdomme relaterede til åreforkalkning. En kost, som er rig på vegetabiliske produkter og fuldkornspro-

dukter, skønnes at være et vigtigt element i en sund livsstil. De velkendte generelle retningslinier for en sund kost, som at spise varieret, at spise større mængder frugt og grøntsager og at sørge for at begrænse indtagelsen af fedt, er stadigvæk aktuelle.

Litteratur

Barter P. *The inflammation: Lipoprotein cycle*. *Atheroscler Suppl* 2005;6(2):15-20.

von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. *Cholesterol and Plant Sterol Absorption: Recent Insights*. *Am J Cardiol* 2005;96(1A):10D-14D.

Cater NB, Garcia-Garcia A-B, Vega GL, Grundy SM. *Responsiveness of plasma lipids and lipoproteins to plant sterol esters*. *Am J Cardiol* 2005; 96(1A):23D-28D.

Clifton P. *Plant sterol and stanols – comparison and contrasts. Sterols versus stanols in cholesterol –lowering: is there a difference?* *Atheroscler Suppl* 2002;3:5-9.

EFSA (European Food Safety Authority): *Statement of the scientific panel on dietetic, nutrition and allergies on a request from the Commission related to a novel food application on rice drinks with added phytosterols*. (Request N° EFSA-Q-2005-242). 15. februar 2006. Available online: http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_statements/1397_it.html

European Commission (1997). *Regulation of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients*. Official Journal of the European Communities L 43/1. Available online: http://www.fsai.ie/legislation/food/eu_docs/Novel_Foods_and_Ingredients/Reg258.97.pdf

European Commission (2000). *Commission Decision 2000/500/EC of 24 July 2000 on authorising the placing on the market of "yellow fat spreads with added phytosterol esters" as a novel food or novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament*. Official Journal of the European Communities L 200/59.

Glueck CJ, Speirs J, Tracy T, Streicher P, Illig E, Vandergrift J. *Relationships of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature coronary heart disease in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives*. Metabolism 1991;40: 842-8.

Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. *Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels*. Mayo Clin Proc 2003;78:965-78.

Korpela R, Tuomilehto J, Höglström P, Seppo L, Piironen V, Salo-Väänänen P, Toivo J, Lamberg-Allardt C, Kärkkäinen M, Outila T, Sundvall J, Vilkkilä S, Tikkanen MJ. *Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of low fat dairy products containing plant sterols*. Eur J Clin Nutr 2006;1-10.

Miettinen TA, Gylling H, Lindholm N, Miettinen TE, Rajaratnam RA, Relas H. *Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins*. J Lab Clin Med 2003;141:131-7.

Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney. *An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations*. Am J Clin Nutr 2002;75(1):79-86.

O'Neill FH, Sanders TAB, Thompson G. *Comparison of efficacy of plant stanol ester and sterol ester: short-term and longer-term studies*. Am J Cardiol 2005;96(1A):29D-36D.

Ostlund RE. *Phytosterols in human nutrition*. Annu Rev Nutr 2002;22:533-49.

Patel MD, Thompson PD. *Phytosterols and vascular disease*. Atherosclerosis 2006;186:12-19

Plat J, Mensink RP. *Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: Mechanism and safety aspects*. Am J Cardiol 2005; 96(1A):15D-22D.

Salo P, Wester I. *Low-fat formulations of plant stanols and sterols*. Am J Cardiol 2005;96(1A): 51D-54D.

SCF (Scientific Committee on Food) (2000). *Opinion on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads*.

Opinion adopted by the Scientific Committee on Food on 6 April 2000, available online:

http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out56_en.pdf.

SCF (Scientific Committee on Food) (2002). *General view on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on β -carotene*. Expressed on 26 September 2002, available online:

http://ec.europa.eu/comm/food/fs/sc/scf/out143_en.pdf

SCF (Scientific Committee on Food) (2003a). *Opinion on an application from MultiBene for approval of plant-sterol enriched foods*. Expressed on 4 April 2003, available online:

http://ec.europa.eu/comm/food/fs/sc/scf/out191_en.pdf

SCF (Scientific Committee on Food) (2003b). *Opinion of the scientific committee on food on applications for approval of a variety of plant sterol-enriched foods*. Expressed on 5 March 2003, available online:

http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out174_en.pdf

Schröder M, Mortensen A, Pilegaard K, Fricke C, Lütjohann D. *Effect of short-term exposure to phytostanol - and sterol esters on blood lipids in cholesterol challenged WHHL rabbits*. Atheroscler Suppl 2006;7/3:450.

Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. *Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease*. Metabolism 2002;51:1519-21.

Sundhedsstyrelsen. *Dødsårsagsregisteret 2001*. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2005:5. Download: http://www.sst.dk/publ/tidsskrifter/nyetal/pdf/2005/05_05.pdf

Thompson GR. *Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy*. Am J Cardiol 2005; 96(1A):37D-39D.

Thompson GR, Grundy SM. *History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes*. Am J Cardiol 2005; 96(1A):3D-9D.

Wester I. *Dose responsiveness to plant stanol esters*. Eur Heart J Suppl 1999;1(suppl S):S104-108.

Risiko for Parkinsons sygdom: Mangan og pesticider.

*Af Henrik Rye Lam, Ole Ladefoged, Erik Huusfeldt Larsen og Brian Svend Nielsen,
Danmarks Fødevareforskning*

Introduktion

Nærværende artikel udgør en kort oversigt over de vigtigste resultater opnået i et 3-årigt forskningsprojekt finansieret af Miljøstyrelsens (MST) Program for Bekæmpelsesmiddelforskning. Heri undersøgte den nervebeskadigende effekt af mangan, chlorpyrifos, maneb og blandinger heraf som mulig årsag til udvikling af Parkinsons sygdom. Hele projektet og dets resultater kan ses på MSTs hjemmeside (www.mst.dk) og som rapport (Lam et al., 2005). Resultater specifikt vedrørende maneb er publiceret for nyligt (Nielsen et al., 2006).

Baggrund og formål

Mangan har udbredt anvendelse som tilsætningsstof til pesticidprodukter (Tobiassen et al., 2003). Herudover udbringes store mængder på markerne, fordi mangan er et livsnødvendigt plantenæringsstof (Lam et al., 2005). En dansk (Tüchsen & Jensen, 2000) og mange udenlandske befolkningsundersøgelser (Schoenberg et al., 1987; Ho et al., 1989; Koller et al., 1990; Semchuk et al., 1992; Gorell et al., 1997; Golbe, 1998; Gorell et al., 1998; Engel et al., 2001) viser, at personer, som arbejder i landbrug og gartneri, samt personer, som bor i områder med hyppig pesticidsprøjtning, har øget risiko for at få Parkinsons sygdom. Der har også været fokus på mangan som årsag hertil, fordi mangan har nervebeskadigende effekt og er specielt farligt at indånde: Arbejde med flydende metal på metalstøberier og svejsning kan efter indånding af mangan medføre tidlige tegn på Parkinsons sygdom (Zayed et al., 1990; Calne et al., 1994; Gorell et al., 1997; Huang et al., 2003; Arlien-Søborg, 2001). To pesticider, chlorpyrifos og maneb (et manganholdigt svampemiddel), er begge mistænkt for at have effekter, som kan bidrage til udviklingen af

regionale hjerneskader med betydning for Parkinsons sygdom (Lam et al., 2005). I litteraturen er der rapporteret to tilfælde af Parkinsons sygdom hos yngre personer, som intensivt anvendte maneb til svampebekæmpelse (Ferraz et al., 1988; Meco et al., 1994). Der er mulighed for samspilseffekter, endog potensering, mellem mangan og pesticider i relation til neurotoksicitet. Dette er blevet påvist i nyere undersøgelser, hvor maneb blev doseret sammen med pesticidet paraquat (Thirulchelvam et al., 2000a, b). Der vides intet sikkert om sådanne potentielle samspilseffekter, hvilket dette projekt søger at bidrage med viden om. Der er behov for at studere tilgrundliggende virkingsmekanismer for den skadelige effekt af mangan og pesticider i hjernen hos rotten for at kunne vurdere risikoen hos mennesker for udvikling af Parkinsons sygdom. Resultaterne kan i givet fald anvendes til at beskytte mennesker mod sundhedsmæssig risiko i forbindelse med erhvervsmæssig og miljømæssig eksponering for mangan og pesticider alene eller i kombination.

Undersøgelserne

Der blev gennemført en række undersøgelser til belysning af den nervebeskadigende effekt af mangandioxid, manganklorid, chlorpyrifos og maneb, når disse blev doseret alene og i kombinationer. Laboratorierotter blev i hver undersøgelse doseret i op til 12 uger. Efter doseringens afslutning blev blod og hjernevæv analyseret med kemiske, neurokemiske og immunohistokemiske metoder (se tabel 1). Der var fokus på to hjerneregioner, som er specielt relevante for udvikling af Parkinsons sygdom - corpus striatum og substantia nigra - samt resthjernens og plasma. På grund af sin ringe størrelse blev substantia nigra kun undersøgt mikroskopisk.

Tabel 1: Oversigt over de effektparametre, som anvendtes i projektets undersøgelser. Herudover angives hvad stofinduceret ændring af hver enkelt effektparameter viser effekt på.

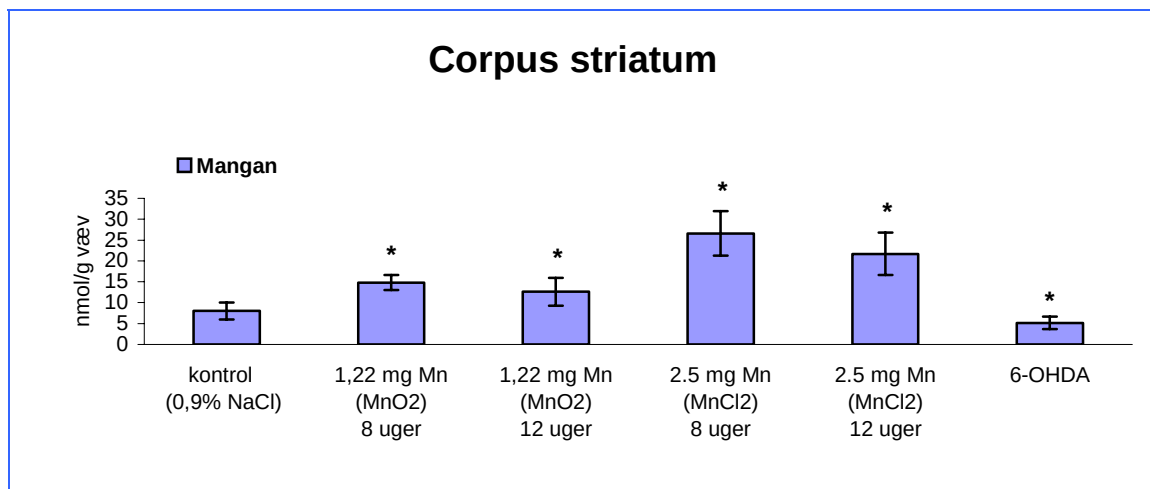
Effektparameter	Effekt på/markør for
Neurokemiske analyser	
Noradrenalin koncentration	Det noradrenerge nervesystem
Dopamin koncentration	Det dopaminerge nervesystem
5-Hydroxytryptamin koncentration	Det serotonerge nervesystem
Glutamat koncentration	Det glutaminerge nervesystem
Taurin koncentration	Dele af nervesystemet med taurin som modulator for signaloverførsel
GABA koncentration (γ -aminosmørsyre)	Det GABA-erge nervesystem
Acetylcholin- og butyrylcholinesterase aktivitet	Det cholinerge nervesystem
Glutamat decarboxylase	Det glutaminerne og GABA-erge nervesystem
Caspase-3 aktivitet	Apoptose markør
Plasma prolaktin koncentration	Dopaminerg kontrol af hypofysens funktion
α -synuclein koncentration	Diagnostisk markør for Parkinsons sygdom i mennesker
Synaptophysin koncentration	Reduceret antal synapser
Histokemiske og immunhistokemiske farvninger	
HE farvning	Ændrede hjernestrukturer
GFAP	Påvirkede neuroner og/eller gliaceller
Tyrosinhydroxylase	Det noradrenerge og dopaminerge nervesystem
TUNEL	Apoptose markør
α -synuclein	Diagnostisk markør for Parkinsons sygdom i mennesker

I forbindelse med projektets mangananalyser blev der udviklet en målemetode baseret på mikrobølge-assisteret oplukning af prøvemateriale i koncentreret salpetersyre efterfulgt af måling ved induktivt koblet plasma masse-spektroskopi (ICP-MS). Der blev foretaget mangananalyser i prøvemateriale fra hjernevæv samt i plasma, og til kontrol af nøjagtighed blev der parallelt med prøverne foretaget genfindning af mangan-standarder samt kalibrering med intern standard.

De neurokemiske analyser blev udført efter allerede etablerede metoder, bl.a. HPLC analyser af neurotransmittere (Lam et al., 1992) og

måling af enzymaktiviteter. Til detektion og semi-kvantitativ bestemmelse af proteinerne α -synuclein og synaptophysin blev der udviklet western blot metoder baseret på chemiluminescens og kvantitering af luminiscens.

Histokemiske og immunhistokemiske farvninger for GFAP, TUNEL blev udført efter allerede etablerede metoder (Ladefoged et al., 2000; Dalgaard et al., 2001), mens immunhistokemiske farvninger for α -synuclein og tyrosinhydroxylase blev udviklet i samarbejde med medicinalfirmaerne Lundbeck og NeuroSearch.



Figur 1. Koncentrationen af mangan i corpus striatum fra rotter doseret intraperitonealt dagligt i 8 eller 12 uger med vehikel (kontrol, 0,9 % NaCl), mangandioxid eller manganklorid. Koncentrationen af mangan blev også målt i rotter, som havde fået 6-hydroxydopamin (6-OHDA) intrakranielt ved stereotaktisk injektion i corpus striatum som engangsdosis. Denne gruppe blev i projektet anvendt som kontrol for specifik neurodegeneration af dopaminerge neuroner i corpus striatum.

Data præsenteres som gennemsnit $\pm$ standardafvigelse. Der var 21 dyr i kontrolgruppen, 9-12 i de andre grupper. Data blev testet for varianshomogenitet og normalfordeling.

* Angiver statistisk signifikant forskellig fra kontrolldata ($P < 0,05$).

Resultater

I dette afsnit præsenteres kun udvalgte data fra corpus striatum. Der er ikke vist data fra resthjerne og plasma, men resultaterne beskrives. Fuldstændig datapræsentation fremgår af rapporten (Lam et al., 2005).

Dosering med manganklorid og mangandioxid

Resultaterne af den første undersøgelse, hvor to forskellige manganforbindelser, mangandioxid (MnO₂) og manganklorid (MnCl₂) blev doseret i 8 og 12 uger viste, at rotterne kunne tåle den intraperitoneale dosering med 2,5 mg mangan/kg legemsvægt/dag som manganklorid og 1,22 mg mangan/kg legemsvægt/dag som mangandioxid i 12 uger. Denne dosering var baseret på indledende dose-range undersøgelser.

Dosering med begge mangansalte viste, at mangankoncentrationen i corpus striatum blev dosisafhængigt forøget, mest efter dosering med manganklorid (se figur 1). Dette blev også påvist i resthjerne og plasma. Dosering med manganklorid i 12 uger reducerede koncentrationen

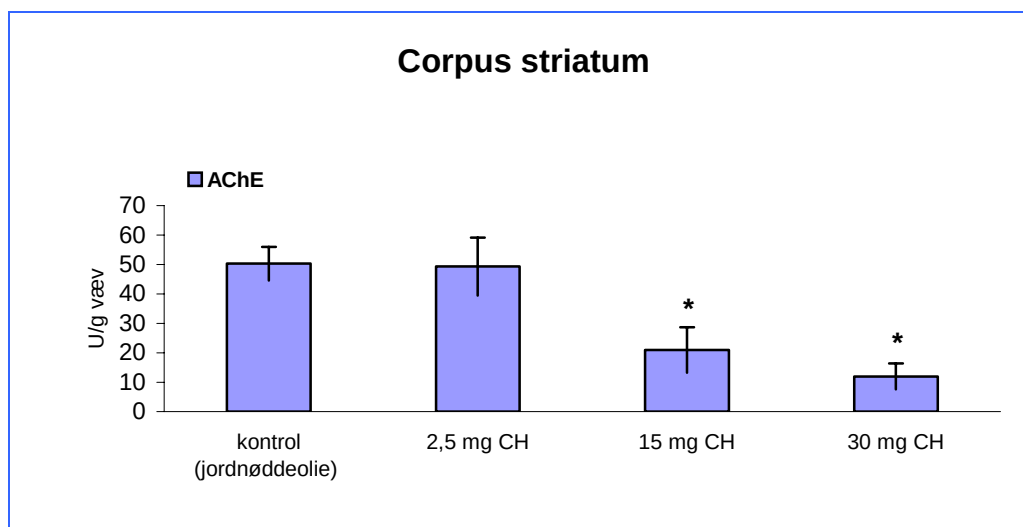
af neurotransmitterne dopamin, glutamat, taurin og GABA samt aktiviteten af acetylcholinesterase i corpus striatum. Dosering med mangandioxid havde ingen bemærkelsesværdige effekter på hjernens neurokemi. Immunhistokemiske undersøgelser viste ingen effekter, som kunne tilskrives doseringen. Dette var også tilfældet med western blot analyserne.

Dosering med chlorpyrifos

I undersøgelsen med chlorpyrifos blev rotter doseret subkutan med 2,5, 15 og 30 mg/kg legemsvægt/uge i 12 uger. Denne dosering var baseret på indledende dose-range undersøgelser.

Her blev der ikke fundet effekter på neurotransmitterne, men der blev påvist dosisafhængig reduktion af aktiviteten af acetylcholinesterase i corpus striatum (se figur 2). Dette blev også påvist i resthjerne og plasma.

Immunhistokemiske undersøgelser viste ingen effekter, som kunne tilskrives doseringen, hvilket også var tilfældet med western blot analyserne.



Figur 2. Enzymaktiviteten af acetylcholinesterase (AChE) i corpus striatum fra rotter doseret subkutant en gang pr. uge i 12 uger med vehikel (kontrol, jordnøddeolie) eller chlorpyrifos (CH).

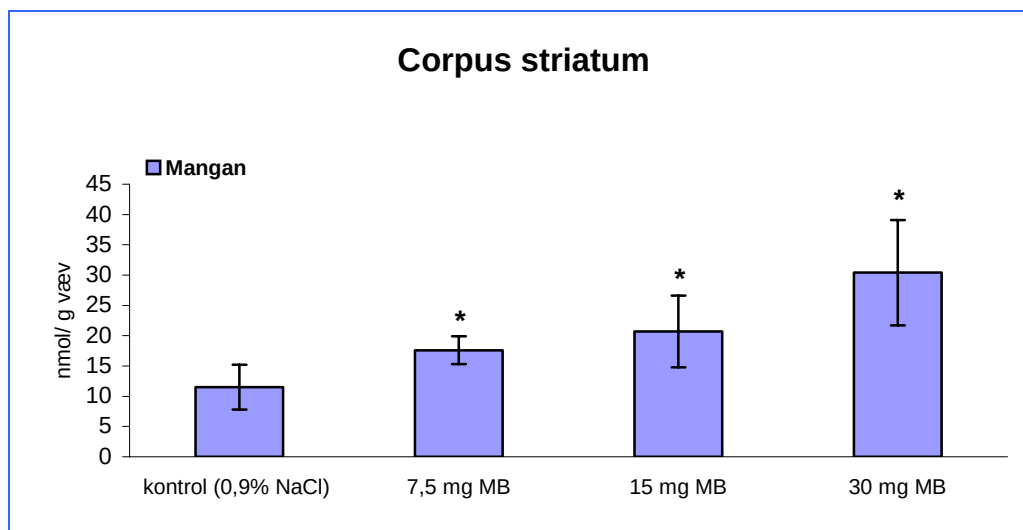
Data præsenteres som gennemsnit $\pm$ standardafvigelse. Der var 12 dyr i alle grupper. Data blev testet for varians-homogenitet og normalfordeling.

* Angiver statistisk signifikant forskellig fra kontrolldata ($P < 0,05$).

Dosering med maneb

I undersøgelsen med maneb blev rotter doseret intraperitonealt med 7,5, 15 og 30 mg/kg legems-vægt/uge i 12 uger. Denne dosering var baseret på indledende dose-range undersøgelser.

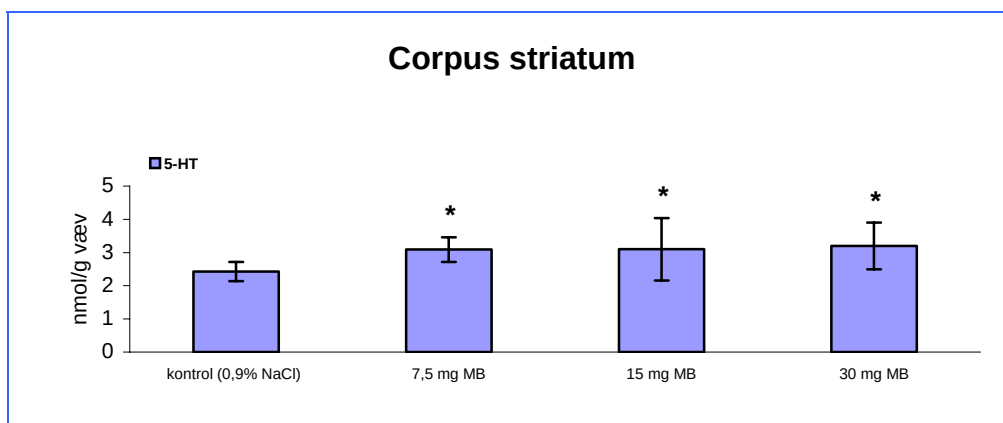
Der blev påvist dosisafhængig forøget mangankoncentration i corpus striatum (se figur 3) (Nielsen et al., 2006).



Figur 3. Koncentrationen af mangan i corpus striatum fra rotter doseret intraperitonealt 1 gang om ugen i 12 uger med vehikel (kontrol, 0,9 % NaCl) eller maneb (MB).

Data præsenteres som gennemsnit $\pm$ standardafvigelse. Der var 10 dyr i alle grupper. Data blev testet for varians-homogenitet og normalfordeling.

* Angiver statistisk signifikant forskellig fra kontrolldata ($P < 0,05$).



Figur 4. Koncentrationen af 5-hydroxytryptamin (5-HT) i corpus striatum fra rotter doseret intraperitonealt 1 gang om ugen i 12 uger med vehikel (kontrol, 0,9 % NaCl) eller maneb (MB).

Data præsenteres som gennemsnit $\pm$ standardafvigelse. Der var 10 dyr i alle grupper. Data blev testet for varians-homogenitet og normalfordeling.

* Angiver statistisk signifikant forskellig fra kontrolldata ($P < 0,05$).

Der blev fundet dosisafhængig forøget koncentration af neurotransmitteren 5-hydroxytryptamin i corpus striatum (se figur 4) og resthjerne (Nielsen et al., 2006).

Immunhistokemiske undersøgelser viste ingen effekter, som kunne tilskrives doseringen, hvilket også var tilfældet med western blot analyserne.

Kombinationsdoseringer med mangan, chlorpyrifos og maneb

På basis af resultaterne fra disse tre undersøgelser blev der udvalgt følgende doser i kombinationsundersøgelsen: 2,5 mg mangan/kg legemsvægt/dag (som manganklorid), 15 mg

chlorpyrifos/kg legemsvægt/uge og 10 mg maneb/kg legemsvægt/uge. Der blev doseret med enkeltstofferne og alle kombinationer heraf. Dosering med mangan nedsatte hjernevægten, men immunhistokemiske undersøgelser kunne ikke forklare dette som ændringer i hjernens struktur i de undersøgte regioner, da der ikke var nogen tegn på degeneration af nerveceller.

Dosering med mangan og maneb hver for sig øgede koncentrationen af mangan i hjernen. Tabel 2 viser, at samtidig dosering med mangan og maneb forøgede mangankoncentration i hjernen svarende til koncentrationsøgningen ved enkeltdosering af de to stoffer.

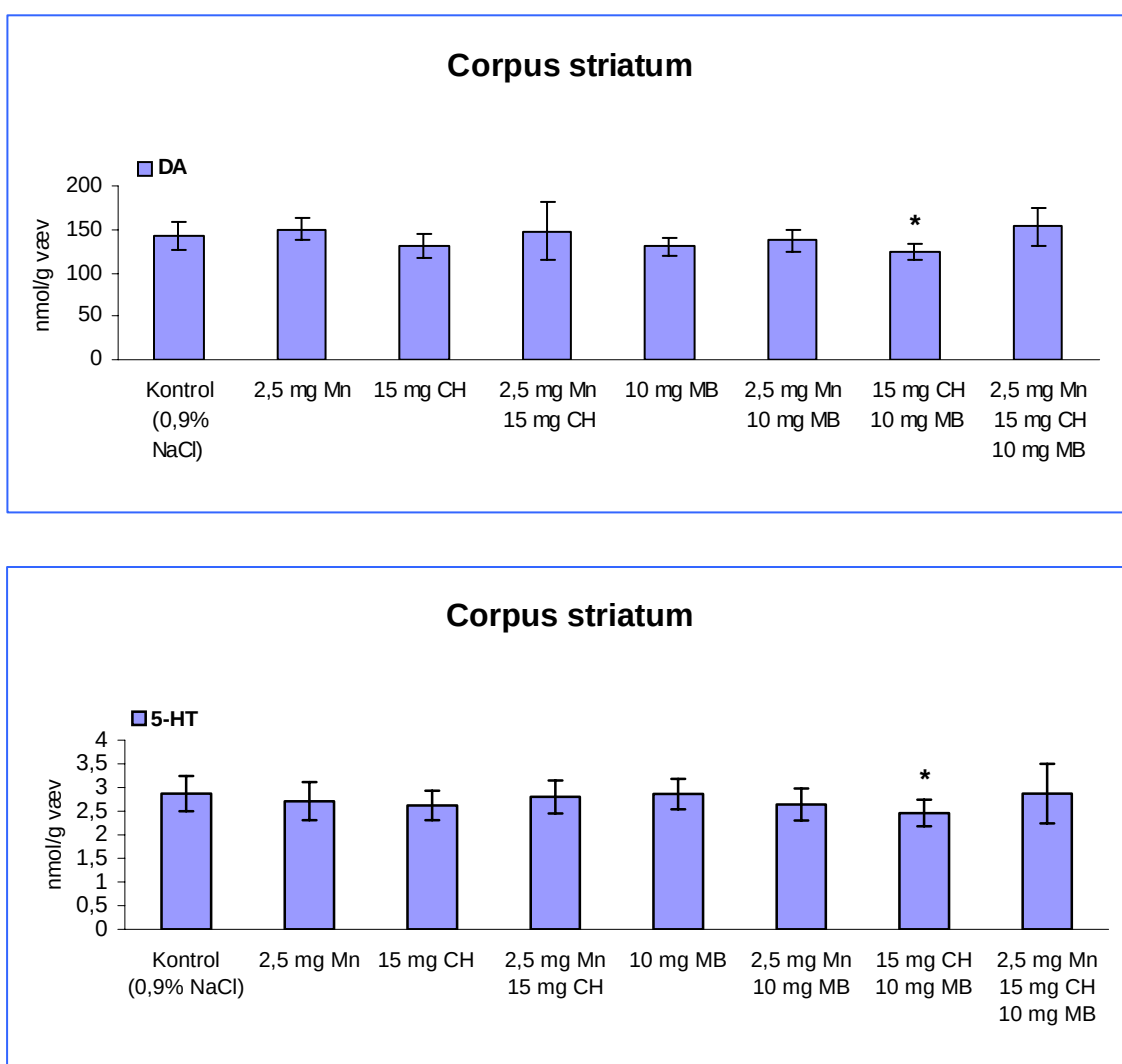
Tabel 2: Beregnet gennemsnitlig stigning i mangankoncentrationen i forhold til koncentrationen i kontrol dyr

Dosis/kg legemsvægt	Corpus striatum (nmol/g væv)	Resthjerne (nmol/g væv)
2,5 mg manganklorid 12 uger	26,8	22,6
2,5 mg manganklorid 12 uger 15 mg chlorpyrifos 12 uger	24,2	19,0
10 mg maneb	5,4	5,14
2,5 mg manganklorid 12 uger 10 mg maneb 12 uger	27,6	24,5
15 mg chlorpyrifos 12 uger 10 mg maneb 12 uger	5,8	4,0
2,5 mg manganklorid 12 uger 15 mg chlorpyrifos 12 uger 10 mg maneb 12 uger	33,0	23,4

Ved samtidig dosering med chlorpyrifos og maneb reduceredes koncentrationen af dopamin og 5-hydroxytryptamin i corpus striatum (se figur 5), hvilket traditionelt opfattes som et tidligt tegn på nervebeskadigende effekt (Ladefoged et al., 1991; Østergaard et al., 1993).

Alle doseringer med chlorpyrifos reducerede aktiviteten af acetylcholinesterase i corpus striatum, hvilket også var tilfældet ved enkelt-

dosering med maneb og samtidig dosering med mangan og maneb. Dosering med mangan og maneb reducerede koncentrationerne af neurotransmitterne glutamat, taurin og GABA i corpus striatum. Immunhistokemiske undersøgelser viste ingen effekter, som kunne tilskrives doseringen, hvilket også var tilfældet med western blot analyserne.



Figur 5. Koncentrationen af dopamin (DA) og 5-hydroxytryptamin (5-HT) i corpus striatum fra rotter doseret intraperitonealt dagligt i 12 uger med vehikel (kontrol, 0,9 % NaCl), intraperitonealt dagligt med mangan-klorid(Mn) i 12 uger, subkutan 1 gang om ugen i 12 uger med chlorpyrifos (CH), intraperitonealt 1 gang om ugen i 12 uger med maneb (MB) eller med kombinationer heraf i 12 uger.

Data præsenteres som gennemsnit $\pm$ standardafvigelse. Der var 10 dyr i alle grupper. Data blev testet for varians-homogenitet og normalfordeling.

* Angiver statistisk signifikant forskellig fra kontroldata ($P < 0,05$).

Hovedkonklusioner og perspektiver

Mangan viste sig at være lokalirriterende ved intraperitoneal dosering. Det var derfor ikke muligt at dosere intraperitonealt med mere end 2,5 mg mangan/kg legemsvægt/dag som manganchlorid eller 1,22 mg mangan/kg legemsvægt/dag som mangedioxid. Der var forøget mangankoncentration i blod og hjerne samt nedsat koncentration af neurotransmitterne dopamin, glutamat, taurin og γ -aminosmørsyre (GABA) i hjernen. Disse effekter kunne imidlertid ikke genfindes i kombinationsundersøgelsen. Der blev gennemført to undersøgelser til belysning af effekterne af henholdsvis chlorpyrifos og maneb med hver tre dosis-niveauer. Disse to undersøgelser viste, at det var muligt at dosere subkutant med 15 mg chlorpyrifos/kg legemsvægt/uge og intraperitonealt med 10 mg maneb/kg legemsvægt/uge i 12 uger. Ved dosering med chlorpyrifos blev der som ventet påvist dosis-afhængig nedsat aktivitet af enzymet acetylcholinesterase, som er en vigtig markør for skadelig effekt i visse dele af hjernen. Dosering med maneb medførte dosisafhængig stigning af mangankoncentrationen i hjerne og blod. Data fra kombinationsundersøgelsen viste svag samspilseffekt mellem mangan og maneb med hensyn til mangankoncentrationen i hjernen.

Sammenfattende konkluderes, at dosering med mangan, chlorpyrifos og maneb forårsagede ændringer, som er relevante for udvikling af skadelig effekt på nervesystemet og kan medføre forøget risiko for udvikling af Parkinsons sygdom. Imidlertid blev der ikke konstateret klar samspilseffekt af de 3 stoffer af væsentlig betydning på nær med hensyn til ophobning af mangan i hjernen. Dette udelukker ikke, at anvendelse af andet undersøgelsesdesign ville have kunnet påvise dette. Der er stadig et potentiale for samspilseffekter, som bør undersøges nøje.

Flere undersøgelser antyder, at maneb reducerer cellernes evne til at regenerere efter kemisk inducerede skader. Et studium i aber viste, at subkutan injektion af pesticidet rotenon var i stand til at fremkalde anatomiske og biokemi-

ske forandringer, som er specifikke for Parkinsons sygdom i corpus striatum og substantia nigra (Gorell et al., 1998; Betarbet et al., 2000). Herunder blev det påvist, at rotenon inducerede dannelsen af α -synuclein i substantia nigra (http://beyondpesticides.org/news/daily_news_archive/2004/11_08_04.htm). Fremtidige undersøgelser vil sandsynligvis fokusere på den rolle, som agglutinerings af α -synuclein spiller som markør for tidlige neurodegenerative skader.

Referencer

- Arlien-Søborg P. *Chronic toxic encephalopathy following occupational manganese exposure*. 8th Meeting of the International Neurotoxicology Association 2001;87.
- Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. *Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease*. Nat Neurosci 2000;3:1301-6.
- Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. *Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences*. Neurology 1994;44:1583-6.
- Dalgaard M, Nellemann C, Lam HR, Sørensen IK, Ladefoged O. *The acute effects of mono(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) on testes of prepubertal Wistar rats*. Toxicol Lett 2001;122:69-79.
- Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, Seixas NS, Longstreth WT, Jr., Scott KC, Hudnell K, Anger WK, Ferraz HB, Bertolucci PH, Pereira JS, Lima JG, Andrade LA. *Chronic exposure to the fungicide maneb may produce symptoms and signs of CNS manganese intoxication*. Neurology 1988;38:550-3.
- Golbe L. *Parkinson's disease: nature meets nurture*. Lancet 1998;352:1328-9.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. *Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease*. Neurology 1997;48:650-8.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. *The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living*. Neurology 1998;50:1346-50.

Ho SC, Woo J, Lee CM. *Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong Kong*. Neurology 1989;39:1314-8.

Huang CC, Weng YH, Lu CS, Chu NS, Yen TC. *Dopamine transporter binding in chronic manganese intoxication*. J Neurol 2003;250:1335-9.

Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Alexander C, Chin T, Dolezal J, Hassanein R, Tanner C. *Environmental risk factors in Parkinson's disease*. Neurology 1990;40:1218-21.

Ladefoged O, Strange P, Møller A, Lam HR, Østergaard G, Larsen J-J, Arlien-Søborg P. *Irreversible effects in rats of toluene (inhalation) exposure for six months*. Pharmacol Toxicol 1991;68:384-90.

Ladefoged O, Lam HR, Sørensen IK, Thorup IPK, Edelfors S. *Chemical induced apoptosis*. TemaNord 2001;578:1-104.

Lam HR, Löf A., Ladefoged O. *Brain concentrations of white spirit components and neurotransmitters following a three week inhalation exposure of rats*. Pharmacol Toxicol 1992;70:394-6.

Lam HR, Ladefoged O, Larsen EH, Nielsen BS. *Virkningsmekanismer for neurotoksisk effekt af mangan og kombinationseffekt af mangan og chlorpyrifos og maneb*. Bekæmpelsesmiddelforskning for Miljøstyrelsen nr. 95, 2005.

Meco G, Bonifati V, Vanacore N, Fabrizio E. *Parkinsonism after chronic exposure to the fungicide maneb (manganese ethylene-bis-dithiocarbamate)*. Scand J Work Environ Health 1994;20:301-5.

Nielsen BS, Larsen EH, Ladefoged O, Lam HR. *Neurotoxic effect of maneb in rats as studied by neurochemical and immunohistochemical parameters*. Environ Toxicol Pharmacol 2006;21:268-75.

Schoenberg BS. *Environmental risk factors for Parkinson's disease: the epidemiologic evidence*. Can J Neurol Sci 1987;14:407-13.

Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. *Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals*. Neurology 1992;42:1328-35.

Thiruchelvam M, Brockel BJ, Richfield EK, Baggs RB, Cory-Slechta DA. *Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems: environmental risk factors for Parkinson's disease?* Brain Res 2000a; 873:225-34.

Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, Tank AW, Cory-Slechta DA. *The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease*. J Neurosci 2000b;20:9207-14.

Tobiassen LS, Nielsen E, Nørhede P, Ladefoged O. *Report on the health effects of selected pesticide co-formulants*. Pesticide Research nr 80. Danish Environmental Protection Agency, 2003.

Tüchsen F, Jensen AA. *Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993*. Scand J Work Environ Health 2000;26:359-62.

Zayed J, Ducic S, Campanella G, Panisset JC, Andre P, Masson H, Roy M. *Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease*. Can J Neurol Sci 1990;17:286-91.

Østergaard G, Lam HR, Ladefoged O, Arlien-Søborg P. *Effects of six months' white spirit inhalation exposure in adult and old rats*. Pharmacol Toxicol 1993;72:34-9.

Se på Internet

Another Study Links Pesticides to Parkinson's Disease
http://beyondpesticides.org/news/daily_news_archive/2004/11_08_04.htm

Virkningsmekanismer for neurotoksisk effekt af mangan og kombinationseffekt af mangan og chlorpyrifos og maneb. Bekæmpelsesmiddelforskning for Miljøstyrelsen nr. 95, 2005.

Find rapporten på Miljøstyrelsens hjemmeside www.mst.dk. Under faneblad: Sitemap tryk Publikationsdatabase. Søg i publikationsdatabasen på ordet: maneb.

En polymorfi i GPX1 genet er associeret med ændret GPX aktivitet i forbindelse med alkoholindtag og rygning samt øget risiko for brystkræft

Af Ulla Vogel¹, Anja Olsen², Anne Tjønneland², Lars O Dragsted³, Bjørn A Nexø⁴, Håkan Wallin¹, Kim Overvad⁵, Ole Raaschou-Nielsen², Gitte Ravn-Haren³

Kombinationen af en polymorfi i GPX1-genet og alkoholindtag er associeret med to folds forskel i risiko for brystkræft i et studie af 30.000 kvinder fra "Kost, kræft og helbred" kohorten.

Brystkræft er den mest almindelige kræftform blandt kvinder, og hyppigheden er stigende. Man ved at tidlig menstruation, sen overgangsalder og alkoholindtag øger risikoen for at få brystkræft, mens tidlige børnefødsler mindsker risikoen. Flere uafhængige undersøgelser tyder på, at arvelighed spiller en stor rolle for risikoen for at få brystkræft.

Kræftens Bekæmpelse har etableret en stor, populationsbaseret kohorte kaldet "Kost, kræft og helbred" ved indsamling af personoplysninger og biologisk materiale fra 57.000 danskere i alderen 50-64 år med det formål at studere sammenhænge mellem kost, livsstil, genetisk følsomhed og udvikling af kræft. Vi har derefter identificeret 434 kvinder, der efterfølgende har fået konstateret brystkræft efter at de var gået i overgangsalder, og udvalgt et tilsvarende antal raske kvinder, der ligner de brystkræftframte mest muligt på nogle udvalgte parametre. De valgte parametre var alder, menopause status og hormonbrug. For 377 af parrene havde vi oplysninger om alle de udvalgte parametre, og det er disse kvinder, der indgår i denne undersøgelse.

I projektet "Genetiske variationer i gener, der er involveret i oxidativt stress som risikofaktor for brystkræft", som var finansieret af programmet Miljømedicinsk forskning på kræftområdet 2000-2002, undersøgte vi, om variationer i gener, der er involveret i beskyttelse mod oxidativt stress, har betydning for risikoen for brystkræft.

Vi har undersøgt sammenhængen mellem en genetisk variation i GPX1 genet, glutathion peroxidase aktivitet i røde blodlegemer og risikoen for at få brystkræft. GPX1 koder for en glutathion peroxidase, der neutraliserer peroxider og dermed mindsker det oxidative stress. Glutathion peroxidase 1 er et selenafhængigt enzym. Den krævede selen skal tilføres gennem kosten. Der findes flere genetiske variationer i GPX1 genet, blandt andre en der giver anledning til en aminosyresubstitution på position 198, hvor en prolinrest udskiftes med en leucinrest. Variationen er derfor navngivet GPX1 Pro198Leu. Da man mener, at brystkræft bl.a. kan være forårsaget af oxidativt stress, var det vores hypotese, at lav glutathionperoxidase aktivitet i blod og genetiske variationer, der giver nedsat glutathionperoxidase aktivitet, begge øger risikoen for brystkræft. Samtidig ville vi gerne undersøge samspillet mellem kost og livsstilsfaktorer på den ene side og genotype på den anden side i relation til risiko for brystkræft. De udvalgte livsstilsfaktorer er vist i tabel 1.

Resultater

Vi har bestemt genotypen på DNA og målt GPX aktivitet i røde blodlegemer fra de 377 brystkræft patienter og et tilsvarende antal raske kvinder.

¹ Arbejdsmiljøinstituttet

² Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

³ Danmarks Fødevareforskning

⁴ Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet

⁵ Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus

Tabel 1. Udvalgte kost og livsstilsfaktorer for studiegruppen. Median værdier og 5-95 % konfidens intervaller.

Variabel	Cases (N=377)	Kontroller (N=377)	IRR (95 % CI)
Frugt og grønt indtag g/dag^a	363 (126, 781)	322 (103, 814)	1,07 (1,00-1,14)
Alkoholindtag g/day^a	11 (0, 44)	10 (1, 43)	1,09 (1,00-1,20)
Nuværende ryger %	33	37	0,84 (0,62-1,15)

^a Risiko estimeret per 100 gram indtag/dag for frugt og grønt, per 10 gram indtag/dag for alkohol

Tabel 2. *GPX1* Pro198Leu genotype og GPX aktivitet i relation til risiko for brystkræft.

	<i>N</i> _{Cases}	<i>N</i> _{Kontroller}	IRR (95 % CI)	IRR (95 % CI) ^a
<i>GPX1</i> Pro198Leu				
CC (Pro/Pro)	176 (47 %)	205 (54 %)	1	1
CT (Pro/Leu)	168 (45 %)	136 (36 %)	1,43 (1,06-1,92)	1,48 (1,09-2,01)
TT (Leu/Leu)	33 (9 %)	36 (10 %)	1,15 (0,68-1,96)	1,22 (0,70-2,12)
CT+TT	201 (53 %)	172 (46 %)	1,38 (1,04-1,83) ^b	1,43 (1,07-1,92) ^b
GPX aktivitet^c	87 (60, 129)	89 (61, 125)	0,77 (0,50-1,19)	0,70 (0,45-1,10)
GPX aktivitet (U/g Hb) for kvartiler^d				
≤ 75,4	102 (27 %)	88 (23 %)	1 ^e	1 ^e
> 75,45-87,8	93 (25 %)	94 (25 %)	0,91 (0,61-1,37)	0,92 (0,61-1,39)
> 87,8-102,7	97 (26 %)	92 (24 %)	0,91 (0,60-1,38)	0,89 (0,58-1,36)
> 102,7	85 (23 %)	103 (27 %)	0,71 (0,47-1,06)	0,65 (0,43-0,99)

^a Justeret for brug af hormoner i overgangsalderen, tidligere godartede brystsvulster, uddannelse, paritet og BMI

^b P for trend over genotyper: p=0,09 for aldersjusteret and p=0,05 justeret for alle risikofaktorer

^c Estimeret er per fordobling af GPX aktiviteten

^d Inddelingen er baseret på kvartiler blandt både cases og kontroller

^e Første kvartil er reference

Tabel 3. Associationer mellem GPX aktivitet i røde blodlegemer, kost og livsstilsfaktorer og *GPX1* Pro198Leu genotype. Tabellen angiver forskellen i GPX aktivitet per dosis.

Kost og livsstilsfaktorer	GPX aktivitet (U/g Hb)	P	% forklaret variation
Frugt og grønt, per 100 g/dag	+0,3	0,42	< 1
Alkohol, per 10 g/dag	+2,2	<0,0001	3
Nuværende ryger	-2,7	0,08	< 1
Selen, per 10 µg/dag	+0,4	0,05	1
<i>GPX1</i> Pro198Leu genotype, per Leu-allel	-4,2	0,0003	2
Samlet forklaret variation			6

Tabel 4. Associationer mellem *GPX1* Pro198Leu genotyper og GPX aktivitet i røde blodlegemer. GPX aktivitet vises som median værdier (5,95 percentiler), som ændring i GPX aktivitet per 10 g alkoholindtag per dag og som ændring i GPX aktivitet afhængigt af rygestatus (nuværende ryger/nuværende ikke-ryger).

<i>GPX1</i> Genotype	GPX aktivitet (U/g Hb) median (5,95 %)			Ændring i GPX aktivitet (U/g Hb) per 10 g alkohol/dag		Ændring i GPX aktivitet (U/g Hb) afhængigt af rygestatus ^a	
	Alle	Cases	Controller	Alle	p	Alle	p
CC	90 (63, 132)	88 (58, 139)	92 (64, 125)	+2,8	< 0,0001	-0,83	0,72
CT	87 (61, 124)	88 (63,121)	84 (56, 127)	+1,8	0,01	-2,87	0,25
TT	83 (54, 117)	80 (56, 110)	84 (53, 125)	-1,7	0,35	-12,55	0,008
P^b	0,0003	0,02	0,008				

^a Aktivitet hos rygere sammenlignet med ikke-rygere

^b P-værdi for trend

Tabel 5. Rate ratioer for brystkræft i relation til *GPX1* genotype og alkoholindtag.

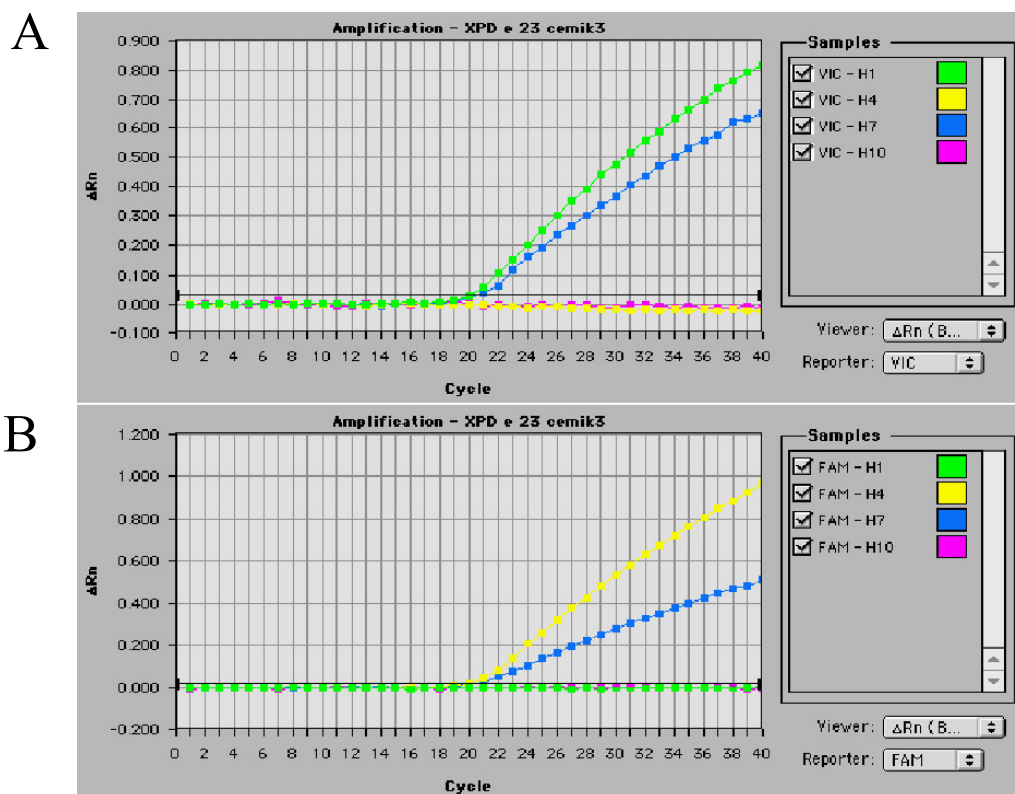
<i>GPX1</i> Pro198Leu	Alkoholindtag (g/dag)			
	≤3 g/dag		> 3 g/dag	
	N	RR (95 % CI)	N	RR (95 % CI)
CC	104	1	277	1,52 (0,92-2,50)
CT+TT	86	1,71 (0,93-3,14)	287	2,00 (1,24-3,23) ^a

^a P-værdi for interaktion=0,49

Vi fandt, at bærere af leucin-varianten havde 1,43-fold (95 % CI=1,07-1,92) øget risiko for brystkræft (tabel 2). Der var ingen statistisk signifikant effekt af GPX aktivitet, men for en fordobling af aktiviteten nedsættes risikoen for brystkræft med 30 %. Den fjerdedel af kvinderne, der havde højest GPX aktivitet, havde 35 % mindre risiko for brystkræft end den fjerdedel med lavest GPX aktivitet.

GPX aktiviteten var ikke korreleret med indtag af frugt og grønt, men var stærkt korreleret med alkoholindtag og genotype og svagt korreleret med rygestatus og selenindtag (se tabel 3). Således var GPX aktiviteten 5 % lavere per Leu-allel og 2,5 % højere per 10 g alkohol (dvs. per 0,83 genstand) per dag.

Når GPX aktiviteten korrelerer med genotype kunne man også forestille sig, at livsstilsfaktorer påvirker aktiviteten af de to enzymvarianter forskelligt. Vi undersøgte derfor, om korrelationen mellem alkoholindtag og GPX aktivitet var forskellig for de 3 genotyper. Tabel 4 viser, at vi primært ser en højere GPX aktivitet ved indtag af alkohol hos bærere af vildtype allelen (*GPX1*198Pro), mens stigningen er mindre hos bærere af en kopi af *GPX1*198Leu og helt fraværende hos bærere af to kopier af *GPX1*198Leu. For rygestatus er det lige omvendt; her ses kun en lavere GPX aktivitet hos rygere, der har to kopier af *GPX1*198Leu, mens der ingen effekt er hos dem, der har en eller to kopier af vildtype *GPX1*198Pro. Det betyder, at alkohol og tobaksrøg påvirker reguleringen eller aktive-



Figur 1. Eksempler på de skærbilleder, vi får af genotypningen. Her udføres en PCR reaktion med 2 fluorescerende prober. Ud af X-aksen vises antallet af PCR-cykler, hvor DNA fragmentet, der indeholder den genetiske variation opformerer. Ud af Y-aksen vises fluorescensmængden, der afspejler, hvor meget DNA fragment der er, der "fanges" af den ene probe. Den ene probe giver signal, hvis vildtype-allelen er til stede (A), den anden probe giver signal, hvis variant-allelen er til stede (B). Her er 4 forskellige prøver: de 3 forskellige genotyper og en kontrol uden DNA i. Homozygot vildtype giver kun signal med den ene probe (grøn kurve), heterozygoten giver signal med begge prober (blå), og den homozygote variant giver kun signal med den anden probe (gul), mens der intet signal fås fra prøven uden DNA i (pink).

ringen af de 2 GPX1 varianter forskelligt. Vi undersøgte derfor, hvordan risikoen for brystkræft blev påvirket af kombinationen af alkoholindtag og genotype. For ikke at få for små grupper valgte vi at slå alle bærere af GPX1198Leu sammen. Der er meget få danske kvinder, der slet ikke drikker alkohol, og vi definerede derfor den nederste kvartil - som drikker mindre end 1/4 genstand om dagen - som referencegruppe. Tabel 5 viser, at bærere af GPX1198Leu har 70 % øget risiko for brystkræft sammenlignet med ikke-bærere, mens ikke-bærere, der drikker mere end 1/4 genstand om dagen, har 50 % øget risiko for brystkræft sammenlignet med afholdende ikke-bærere. Hvis man tilhører gruppen, som både er bærere

af GPX1198Leu og drikker mere end 1/4 genstand dagligt, har man dobbelt så stor risiko for at få brystkræft som afholdende ikke-bærere. Effekterne af alkohol og genotype ser ud til at være uafhængige af hinanden, så der er ingen tegn på interaktion.

Halvdelen af danske kvinder er bærere af GPX1198Leu, som i sig selv øger risikoen for brystkræft. 3/4 af kvinderne i "Kost, kræft og helbred" drikker mere end 1/4 genstand dagligt. Det betyder derfor, at 40 % af kvinderne i vores studiegruppe tilhører højrisikogruppen, som har dobbelt så stor risiko for at få brystkræft som sammenligningsgruppen.

Dette studie er det første, der kan påvise, at polymorfien GPX1 Pro198Leu er korreleret med en 5 % nedsættelse i GPX aktivitet per 198Leu-kopi. Vi var også de første til at undersøge, om lav GPX aktivitet i prospektivt indsamlede prøver var en risikofaktor for brystkræft, hvad vi ikke kunne vise. I alle tidligere studier har man målt GPX aktivitet hos brystkræftpatienter og sammenlignet med raske kontroller.

Konklusion

Studiet viser, at GPX1 Pro198Leu polymorfien er associeret med nedsat GPX aktivitet og øget risiko for brystkræft. Korrelationen mellem aktivitet og alkoholindtag og rygning er forskellig for de to GPX1 enzymvarianter. De 40 % af kvinderne, der både er bærere af GPX1198Leu og som drikker mere end ¼ genstand dagligt, har fordoblet risiko for brystkræft sammenlignet med dem, som hverken er bærere af enzymvarianten eller drikker alkohol.

Litteratur

Ravn-Haren G, Olsen A, Tjønneland A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Vogel U. *Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study*. Carcinogenesis 2006;27(4):820-5.

Midler til forskning i alternativer til dyreforsøg

Forsøgsdyrenes Værn og Alternativfondet opslår midler til forskning i og udvikling af alternativer til forsøg på dyr. Den samlede bevilgningssum er på 1 million kr. Ansøgningsfrist 1. november 2006.

Ansøgningsskema fås ved henvendelse til Forsøgsdyrenes Værns sekretariat, tlf. 3332 0016. Yderligere oplysninger kan ses på Forsøgsdyrenes Værns hjemmeside:

<http://www.forsogedyrenes-vaern.dk/>

Giftlinje åbnet i Danmark

Giftlinjen, der åbnede den 15. august, er en telefonrådgivning, hvor alle danskere kan få råd og hjælp i tilfælde af forgiftning.

Giftlinjen rådgiver desuden sundhedspersonale om behandling af forgiftninger.

Andre væsentlige opgaver er forskning inden for klinisk toksikologi, undervisning og rådgivning af myndighederne.

Se mere på Giftlinjens hjemmeside:

<http://www.giftlinjen.dk/>

Her finder du blandt mange interessante oplysninger ”kemikalielisten” og ”plantelisten”.

Den relative fugtighed i kontormiljøet – Et tveægget sværd?

Af Peder Wolkoff, Arbejdsmiljøinstituttet

Baggrund

Tilbage i 1980'erne var oplevelsen af "tør luft" en af de typiske rapporteringer, der blev forbundet med dårligt indeklima eller dårlig "luftkvalitet". "Tør luft" blev knyttet til tørre/irriterede slimhinder i øjne og luftveje. Det blev imidlertid konkluderet, blandt andet på basis af klimakammerundersøgelser, at lav relativ fugtighed (RF) var uden betydning for udvikling af "tør luft / tørre slimhinder" på en konsistent måde, hvor forsøgspersoner blev udsat for ren befugtet luft ved forskellige RF'er (1). Derimod blev det konkluderet, at den oplevede "tørre luft" skyldtes organiske luftforureninger i inde-luften, de såkaldte VOC'er (fordampelige organiske stoffer), det vil sige en kemisk påvirkning. Oplevelse af "tør luft" indgår derfor som standardspørgsmål i epidemiologiske undersøgelser af indemiljø, idet det indirekte stadigvæk betragtes som synonymt med påvirkning af luftforureninger.

Tør luft = dårligt kontormiljø?

Sundell og Lindvall fremsatte senere, at "tør luft" blev sat lig med dårligt indemiljø (dvs. flere symptomer) (2). De konkluderede også, at årsagen skulle søges i VOC'erne, en påstand, der senere blev genfremsat på basis af klimakammerundersøgelser (3). Ligeledes viste det sig på basis af klimakammerundersøgelser, at den umiddelbart oplevede luftkvalitet/lugt fra byggematerialer forværredes (lavere "acceptabilitet"), især ved høj RF, men også ved høj temperatur (4;5). Dette resulterede i tesen, at "luftkvaliteten" skal være "kølig og tør" for mennesker i kontormiljøer, dvs. lav RF og ikke for varmt (6). Selvom der ikke findes en entydig definition på "luftkvalitet", menes der i denne specielle sammenhæng "den "umiddelbart" oplevede luftkvalitet (= lugt)", som den

vurderes, f.eks. ved indtræden i en bygning. Dette skal ses i forhold til hvordan luftkvaliteten og symptomer opleves efter længere tids ophold i en bygning, da der ikke nødvendigvis er sammenhæng mellem den umiddelbart oplevede luftkvalitet og symptomudviklingen hen over arbejdsdagen, jf. (7).

Er lav relativ fugtighed uskyldig?

I en grundig oversigtsartikel om RF's betydning for luftkvaliteten blev der efterfølgende argumenteret for, at udfaldet af de mange klimakammerundersøgelser i vid udstrækning afhæng af det eksperimentelle design (f.eks. forsøgspersonernes alder, varighed af forsøg, kontrol); nogle af de vurderede klimakammerundersøgelser viste, at slimhindeirritation (i øje, næse og svælg) mindskedes ved øget RF, mens andre ingen effekt udviste, jf. (8). Forfatterne stillede sig derfor tvivlende overfor "den lave RF's uskyldighed", og de konkluderede, at en 10 % øgning af RF ville have en gavnlig virkning. Nye klimakammerundersøgelser peger da også på, at ekstrem lav RF (5-10 %) fører til ændringer i øjets beskyttende tårefilm samtidig med en vis oplevet diskomfort blandt yngre forsøgspersoner (9;10), hvilket er helt i overensstemmelse med litteraturen (11).

Kan de kemiske stoffer udelukkes?

VOC'erne stammer fra afgang fra byggematerialer, menneskelige aktiviteter og fra udeluften (12). Det er imidlertid vanskeligt at finde belæg for, at typiske VOC'er er årsag til forekomsten af slimhinesymptomer i øjne og luftvejene, da deres koncentrationstærskler for slimhindeirritation ligger adskillige størrelsesordner over de niveauer, der normalt måles i kontormiljøer. Derimod er det synliggjort, at slimhindeirritation muligvis kan forklares ved

de oxidationsprodukter, der dannes i reaktioner mellem ozon og kemisk-reaktive VOCer i indeluften (13). Hvorvidt der er en øget risiko ved lav RF, eller at lav RF er en nødvendig forudsætning eller muligvis kan forstærke effekten, er uafklaret.

Faktor
Lav blinkfrekvens
Stort okulært areal
Høj rumtemperatur
Lav relative fugtighed
Høj luft hastighed ved øjenregionen (træk)
Medicinforbrug
Kontaktlinser

Tabel 1. Faktorer, der destabiliserer øjets beskyttende tårefilm

Behov for revurdering

Den relative fugtigheds betydning har løbende været til diskussion, dog uden at der foreligger en entydig forståelse af dens betydning for symptomrapportering, især i kontormiljøer. Denne artikels formål er at revurdere, om lav RF er årsag til slimhindeirritation, som er et ofte rapporteret symptom i europæiske kontorer (14) og i danske storrumskontorer (15).

Hvad viser de epidemiologiske undersøgelser?

Mange spørgeskemaundersøgelser i kontorer har vist, at lav RF (5-30 %) fører til en øget forekomst af klager over tør luft, slimhindeirritation i øjne, næse og svælg, og eller at en stigning i RF mindsker klagerne (16-22). Den observerede effekt er særlig udtalt ved rumtemperaturer over 22°C, idet flere af undersøgelserne også viser, at temperaturstigning (med dertil hørende fald i RF) øger klagehyppigheden (18), jf. (23).

Selvom de epidemiologiske undersøgelser peger på, at lav RF forværrer symptombilledet, skal resultaterne som helhed tages med et vist

forbehold, da RF og temperatur begge influerer på det termiske klima og den oplevede luftkvalitet, men også på de fysiologiske forhold i slimhinderne i luftvejene og øjets tårefilm (11). Der har imidlertid vist sig, at en øgning i RF er korreleret med en mere stabil tårefilm, og dermed en vis beskyttelse mod udtørring af øjet (11), både i kontormiljø (24) og ved langtidsflyvning (25). Ligeledes er der fundet, at stabiliteten af øjets tårefilm er omvendt korreleret med høj temperatur i hospitalsmiljø (26), hvilket delvis stemmer overens med at lav temperatur og høj RF giver en mere stabil tårefilm end høj temperatur og lav RF (27), jf. (28). Der er altså en vis overensstemmelse mellem de epidemiologiske fund og undersøgelser, hvor der er målt ændringer i øjets tårefilm.

Hvad viser klimakammerundersøgelserne?

Kliniske undersøgelser har vist, at høj RF øger tårefilmens lagtykkelse, dvs. den bliver mere robust over for udtørring og samtidig mindskes slimhindeirritation i øjet, især blandt patienter med sygdommen "tørre øjne" og ligeledes normaliseres øjets blinkfrekvens (29-33). De kliniske fund understøtter de epidemiologiske fund, at øget RF er gunstigt for øjet. Dette bekræftes yderligere i forsøg udført ved lav RF, hvor det viser sig, at tårefilmens kemiske sammensætning ændres og øjets blinkfrekvens øges, samtidigt med rapportering af svagt ubehag (discomfort) blandt forsøgspersonerne (9;10). Det er dog rimeligt at antage, at sådanne forsøg med en ældre population af personer kunne resultere i en større effekt, dog mest udtalt blandt kvinder, jf. (34). Øjet hos en række mandlige forsøgspersoner blev eksponeret for slimhindeirriterende VOCer, og der var en tendens til, at effekten var mindst ved høj RF (35); en tilsvarende effekt blev også observeret i en dyrekksperimentel model med en tilsvarende blanding af slimhindeirriterende VOCer (36).

Konsekvenser af tør luft

Den luftkvalitet, der umiddelbart opleves ved indtræden i en bygning/kontor, afhænger i høj grad af RF og temperaturen, idet den bedste kvalitet opleves ved lav RF og lav temperatur

for så vidt angår vurdering af afgang fra byggematerialer (4;5). Lav RF (5 %) ser dog også ud til at kunne påvirke effektiviteten negativt ved visse arbejdsopgaver (10). Forfatterne spekulerer på om den øgede blinkfrekvens (dvs. mindre interblink tid) ved lav RF er årsagen dertil, eller at tårefilmen gradvis bliver mere uklar, således at synskvaliteten mindskes, en tredje mulighed er behovet for afbæk i arbejdsopgaven på grund af øjenirritationen/træthed; endelig kan den øgede blinkfrekvens give en vis muskeltræthed. Effekten vil sandsynligvis være betydelig mere udtalt blandt ældre personer, hvor tårefilmen kan være ustabil, jf. (37).

Generelt kan det konkluderes, at lav RF gør øjet mere sårbart over for dels øget udtørring (38), dels påvirkning af slimhindeirriterende VOC'er, hvilket i sidste ende resulterer i tørre, trætte og irriterede øjne; dette vil være særligt udpræget i forbindelse med intensivt computerarbejde og for kontaktlinsebærere, hvor tårefilmen bliver mindre stabil, jf. (11). Samtidig dermed vil behovet for pauser stige, jf. (39).

Øjensymptomer kan også være fremherskende i vandskadede bygninger (40-42), hvor man ville forvente en normal eller lettere forhøjet RF. En høj RF bør også undgås på grund af risiko for støvmider, noget man normalt ikke forbinder med kontormiljøer. Enkelte undersøgelser peger dog på, at forekomsten ikke kan udelukkes, f.eks. i tekstile stolesæder, jf. (43-45). Det er også postuleret, at høj RF øger mulighederne for spredning af visse typer luftvejsvira og øger dermed sandsynligheden for luftvejsinfektion (46), men sammenhænge mellem RF, temperatur og spredning er komplekse (47). Alt andet lige vil en lav RF, f.eks. 10 %-20 %, medføre en vis udtørring af slimhindene, først i øjet og senere i næse og hals, og epidemiologiske og kliniske undersøgelser peger på, at normal RF i området 40-45 % er bedre for øjet end RF mindre end 30 %, jf. (9;48).

Det "sunde" øje, hvordan?

Slimhindeirritation i øjne, f.eks. som tørre, irriterede eller trætte øjne, rapporteres ofte i kontormiljøer og afspejler sandsynligvis, at inde miljøet er u hensigtsmæssigt. Der kan være flere årsager dertil, idet både kemiske, termiske og ergonomiske påvirkninger kan have betydning, foruden de belyningsmæssige forhold, jf. (49). Det er særligt aktuelt ved computerarbejde, hvor øjet belastes og bliver mere sårbart over for ydre påvirkninger (11;34). Vedligeholdelse af øjets fugtighed er vigtig for at undgå udtørring og dermed følgende træthed og irritation, men også det at fastholde øjets stabilitet, især over for f.eks. slimhindeirriterende VOC'er. Dette kan blandt andet undgås ved passende mikropausers af ½-1 minutters varighed, hvor øjet ser langt samtidig med, at der gennemføres nogle blink; dette kan desuden have en positiv virkning på arbejdsindsatsen, især vis pausen kombineres med nakke/skulderstrækøvelser (50-52).

Konklusion

Det optimale RF niveau vil i høj grad afhænge af arbejdsopgaven og dens varighed; ved f.eks. PC arbejde vil en lang række risikofaktorer have betydning, men der er kun begrænset viden om deres indbyrdes betydning og samspil. Det kan ikke udelukkes, at den optimale RF er forskellig for øjne og luftvejene, både mht. udtørring af slimhindernes og deres modtagelighed over for luftforureninger og infektion. Den umiddelbart oplevede luftkvalitet, f.eks. ved indtræden i en bygning, bør ikke alene danne grundlag for en vurdering af kontormiljøet og symptomforekomsten, da vi mangler mere viden om den tidsmæssige udvikling af symptomerne.

Referencer

1. Andersen I, Lundquist GR, Jensen P, Proctor DF. *Human responses to 78-hour exposure to dry air*. Arch Environ Health 1974;29:319-24.
2. Sundell J, Lindvall T. *Indoor air humidity and the sensation of dryness as risk indicators of SBS*. Indoor Air 1993;3:382-90.

-
3. Fang L, Wyon DP, Clausen G, Fanger PO. *Impact of indoor air temperature and humidity in an office on perceived air quality, SBS symptoms and performance*. Indoor Air 2004;14 Suppl 7:74-81.
 4. Cain WS, Schmidt R, Leaderer BP, Gent JF, Bell D, Berglund LG. *Emission of VOCs from materials used in buildings: Analytical and sensory aspects*. ASHRAE Transactions 2002; 180(2):283-96.
 5. Fang L, Clausen G, Fanger PO. *Impact of temperature and humidity on the perception of indoor air quality*. Indoor Air 1998;8:80-90.
 6. Fanger PO. *Indoor air quality in the 21st century: Search for excellence*. Indoor Air 2000;10:68-73.
 7. Wolkoff P, Nielsen GD, Møller P, Nielsen PA. *Vurdering af VOCer i indemiljøluften II: Lugt-luftkvalitetens betydning. miljø og sundhed* 2006;30:3-12.
 8. Nagda NL, Hodgson M. *Low relative humidity and air cabin air quality*. Indoor Air 2001;11: 200-14.
 9. Sunwoo Y, Chou C, Takeshita J, Murakami M. *Physiological and subjective responses to low relative humidity*. J Physiol Anthropol 2006;25: 7-14.
 10. Wyon DP, Fang L, Lagercrantz L, Fanger PO. *Experimental determination of the limiting criteria for human exposure to low winter humidity indoors (RP-1160)*. HVAC&R Research 2006;12:201-13.
 11. Wolkoff P, Nøjgaard JK, Franck C, Skov P. *The modern office environment dessicates the eyes?* Indoor Air 2006;16:258-65.
 12. Wolkoff P. *Volatile organic compounds - sources, measurements, emissions, and the impact on indoor air quality*. Indoor Air 1995; Suppl. no. 3:1-73.
 13. Wolkoff P, Wilkins CK, Clausen PA, Nielsen GD. *Organic compounds in office environments - Sensory irritation, odor, measurements, and the role of reactive chemistry*. Indoor Air 2006;16:7-19.
 14. Bluysen PM, De Olivera Fernandes E, Groes L, Clausen G, Fanger PO, Valbjørn O et al. *European indoor air quality audit project in 56 office buildings*. Indoor Air 1996;6:221-38.
 15. Pejtersen J, Allerman L, Kristensen TS, Poulsen OM. *Indoor climate, psychosocial work environment and symptoms in open-plan offices*. Indoor Air 2006;16:in press.
 16. Backman H, Haghighat F. *Indoor-air quality and ocular discomfort*. J Am Optom Assoc 1999;70:309-16.
 17. Reinikainen LM, Jaakkola JJK, Seppänen O. *The effect of air humidification on symptoms and perception of indoor air quality in office workers: A six-period cross-over trial*. Arch Environ Health 1992;47:8-15.
 18. Reinikainen LM, Jaakkola JJ. *Effects of temperature and humidification in the office environment*. Arch Environ Health 2001;56:365-68.
 19. Reinikainen LM, Jaakkola JJK. *Significance of humidity and temperature on skin and upper airway symptoms*. Indoor Air 2003;13:332-43.
 20. Nordström K, Norbäck D, Akseleson R. *Effect of air humidification on the sick building syndrome and perceived indoor air quality in hospitals: a four month longitudinal study*. Occup Environ Med 1994;51:683-88.
 21. Norbäck D, Wieslander G, Nordström K, Wålinder R, Venge P. *The effect of air humidification on symptoms and nasal patency, tear film stability, and biomarkers in nasal lavage: A 6 weeks' longitudinal study*. Indoor+Built Environment 2000;9:28-34.
 22. Sato M, Fukayo S, Yano E. *Adverse environmental health effects of ultra-low relative humidity indoor air*. J Occup Health 2003;45:133-6.
 23. Mendell MJ, Fisk WJ, Dong MX, Petersen M, Hines CJ, Dong M et al. *Indoor particles and symptoms among office workers: Results from a double-blind cross-over study*. Epidemiology 2002;13:296-304.
 24. Brasche S, Bullinger M, Petrovitch A, Mayer E, Gebhardt H, Herzog V et al. *Self-reported eye symptoms and related diagnostic findings - comparison of risk factor profiles*. Indoor Air 2005;15(Suppl. 10):56-64.
-

-
25. Norbäck D, Lindgren T, Wieslander G. *Changes in ocular and nasal signs and symptoms among air crew in relation to air humidification on intercontinental flights.* Scand J Work Environ Health 2006;32:138-44.
 26. Smedbold HT, Ahlen C, Norbäck D, Hilt B. *Sign of eye irritation in female hospital workers and the indoor environment.* Indoor Air 2001; 11:223-31.
 27. Paschides CA, Stefaniotou M, Papageorgiou J, Skourtis P, Psilas K. *Ocular surface and environmental changes.* Acta Ophthalmol Scandi 1998;76:74-7.
 28. Kjærgaard SK, Hempel-Jørgensen A, Møhlave L, Andersson K, Juto JE, Stridh G. *Eye trigeminal sensitivity, tear film stability, and conjunctival epithelium damage in 182 non-allergic, non-smoking Danes.* Indoor Air 2004;14: 200-7.
 29. Farris RL. *The diagnosis and management of the dry eye.* J Ophthalmic Nurs Technol 1997; 16:164-74.
 30. Korb DR. *Alleviation of computer-induced eye discomfort syndrome and associated lipid layer changes.* In: Sullivan D, Stern ME, Tsubota K, Dartt DA, Sullivan RM, Bromberg BB (eds). *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndrome 3.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002:501-506.
 31. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, Esbah R, Finnemore VM, Whalen AC. *Effect of periocular humidity on the tear film lipid layer.* Cornea 1996;15:129-34.
 32. Ousler GW, Abelson MB, Nally LA, Welch D, Casavant JS. *Evaluation of the time to "natural compensation" in normal and dry eye subject populations during exposure to a controlled adverse environment.* In: Sullivan DA, Stern ME, Tsubota K, Dartt DA, Sullivan RM, Bromberg BB (eds). *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002: 1057-63.
 33. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, Egami F, Ohtsuki T, Nakamori K. *Quantitative video-graphic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye.* Arch Ophthalmol 1996;114:715-20.
 34. Wolkoff P, Skov P, Franck C, Pedersen LN. *Eye irritation and environmental factors in the office environment. Hypotheses, causes, and a physiological model.* Scand J Work Environ Health 2003;29:411-30.
 35. Nøjgaard JK, Christensen KB, Wolkoff P. *The effect on human eye blink frequency by exposure to limonene oxidation products and methacrolein.* Toxicol Lett 2005;156:241-51.
 36. Wilkins CK, Wolkoff P, Clausen PA, Hammer M, Nielsen GD. *Upper airway irritation of terpene/ozone oxidation products (TOPS). Dependence on reaction time, relative humidity and initial ozone concentration.* Toxicol Lett 2003; 143:109-14.
 37. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. *The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia.* Ophthalmology 1998;105:1114-9.
 38. McCulley JP, Aronowicz JD, Uchiyama E, Shine WE, Butovich IA. *Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact.* Am J Ophthalmol 2006;141:758-60.
 39. Hedge A, Erickson A, Rubin G. *Predicting sick building syndrome at the individual and aggregate levels.* Environment International 1996;22: 3-19.
 40. Åhman M, Lundin A, Musabašić V, Söderman E. *Improved health after intervention in a school with moisture problems.* Indoor Air 2000;10:57-62.
 41. Wan G-H, Li C-S. *Dampness and airway inflammation and systemic symptoms in office building workers.* Arch Environ Health 1999; 54:58-63.
 42. Ruotsalainen R, Jaakkola N, Jaakkola JJK. *Dampness and molds in day-care centers as an occupational health problem.* Int Arch Occup Environ Health 1995;66:369-74.
 43. Janko M, Gould DC, Vance L, Stengel CC, Flack J. *Dust mite allergens in the office environment.* Am Ind Hyg Assoc J 1995;56: 1133-40.
-

-
44. Perfetti L, Ferrari M, Galdi E, Pozzi V, Cottica D, Grignani E et al. *House dust mites (Der p 1, Der f 1), cat (Fel d 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in indoor work-places (offices and archives)*. Sci Total Environ 2004;328:15-21.
 45. Raw GJ, Roys MS, Whitehead C. *Sick building syndrome: Cleanliness is next to healthiness*. Indoor Air 1993;3:237-45.
 46. Hersoug L-G. *Viruses as the causative agent related to "dampness" and the missing link between allergen exposure and onset of allergic disease*. Indoor Air 2005;15:363-6.
 47. Morawska L, Yang X, Zhao B, Zhao R (eds). *Droplet fate in indoor environments, or can we prevent the spread of infection*. Proceedings of the 10th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Tsinghua: Tsinghua University Press, 2005; P-9-P23.
 48. Sunwoo Y, Chou C, Takeshita J, Murakami M, Tochihara Y. *Physiological and subjective responses to low relative humidity in young and elderly men*. J Physiol Anthropol 2006;25:229-38.
 49. Nielsen PK, Sjøgaard G, Bengtsen E, Wolkoff P. *Ergonomiske faktorerers betydning (astenopi) og nakke-skulderbesvær i forbindelse med computerarbejde - en litteraturgennemgang*. 1-41. 2006. Copenhagen, Arbejdsmiljøinstituttet.
 50. Balci R, Aghazader F. *The effect of work-rest schedules and type of task on the discomfort and performance of VDT users*. Ergonomics 2003;46:455-65.
 51. Galinsky TL, Swanson NG, Sauter SL, Hurrell JJ, Schleifer M. *A field study of supplementary rest breaks for data-entry operators*. Ergonomics 2000;43:622-38.
 52. Henning RA, Jacques P, Kissel GV, Sullivan AB, Alteras-Webb SM. *Frequent short rest breaks from computer work: effects on productivity and well-being at two field sites*. Ergonomics 1997;40:78-91.

Set på internet

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

Analyse af Danmarks muligheder for at reducere emissionerne af NOx i 2010. Miljøprojekt nr. 1104, 2006. Se rapporten på Miljøstyrelsens hjemmeside: www.mst.dk. Se under udgivelser/publikationsdatabase og søg f.eks. på "NOx" i titelfeltet.

Characterization of Metals Emitted from Motor Vehicles. Research Report 133, The Health Effects Institute, marts 2006.
<http://www.healtheffects.org/Pubs/Schauer.pdf>

The Danish Air Quality Monitoring Programme. Annual Summary for 2005. Faglig rapport nr. 585, Danmarks Miljøundersøgelser, 2006.
http://www2.dmu.dk/1_viden/2_Publikationer/3_fagrapporter/rapporter/FR584.pdf

Energieffektive skoler – ventilation, lys og akustik. Statens Byggeforskningsinstitut, anvisning 212, 2006. Kan bestilles på adressen:
<http://www.sbi.dk/miljo-og-energi/energiforbrug/energieffektive-skoler/energieffektive-skoler/>

Folkesundhed og risikofaktorer – tal på sundhed til kommunen. Sundhedsstyrelsen, juni 2006. Ses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:
http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CFF/Risikofaktorer/Folkesundhed_risikofaktorer.pdf

Fuel for life: household energy and health. World Health Organization, 2006.
<http://www.who.int/indoorair/publications/fuelforlife.pdf>

The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Juni 2006. Se rapporten på the Surgeon General's hjemmeside:
www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/.

Health effects and risk of transport systems (HEARTS). WHO Regional Office for Europe 2006.

http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Prøgs/HTS/20060620_2

Kombinationseffekter af pesticider. Bekæmpelsesmiddelforskning nr. 98, 2006. Se rapporten på Miljøstyrelsens hjemmeside: www.mst.dk. Se under udgivelser/publikationsdatabase og søg f.eks. på "pesticider" i titelfeltet.

Kortlægning og afgivelse samt sundhedsmæssig vurdering af kemiske stoffer i legetøj og børneartikler af skumplast. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 70, 2006. Se rapporten på Miljøstyrelsens hjemmeside: www.mst.dk. Se under udgivelser/publikationsdatabase og søg f.eks. på "legetøj".

Miljøfremmede stoffer og tungmetaller i vandmiljøet. Tilstand og udvikling, 1998-2003. Faglig rapport nr. 585, Danmarks Miljøundersøgelser, 2006.
http://www2.dmu.dk/1_viden/2_Publikationer/3_fagrapporter/rapporter/FR585.pdf

Nanotechnology development in Denmark - environmental opportunities and risk. Rapport: Risø-R-1550(EN), Risø, maj 2006. Kan downloades fra Risøs hjemmeside på adressen:
<http://www.risoe.dk/rispubl/SYS/syspdf/ris-r-1550.pdf>

"New Frontiers in Environmental Sciences and Human Health. NIEHS 2006-2011 Strategic Plan". National Institute of Environmental Health Sciences, 2006.
<http://www.niehs.nih.gov/external/plan2006/home.htm>

Preventing disease through healthy environments: Towards an estimate of the environmental burden of disease. World Health Organization 2006.
http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease.pdf

Reduktion af partikelemissioner fra varebiler og taxaer. Miljøprojekt nr. 939, 2006. Se rapporten på Miljøstyrelsens hjemmeside: www.mst.dk. Se under udgivelser/publikationsdatabase og søg f.eks. på ”partikel” i titelfeltet.

Regulering af miljø- og sundhedsaspekter ved nanoteknologiske produkter og processer. Vurderinger og anbefalinger fra en arbejdsgruppe under Teknologirådet, juni 2006. Se rapporten på Teknologirådets hjemmeside: http://www.tekno.dk/pdf/projekter/p06_nanoteknologi_rapport.pdf

Risikofaktorer og folkesundhed i Danmark. Statens Institut for Folkesundhed, København, juni 2006. Se rapporten på SIFs hjemmeside: http://www.sif-folkesundhed.dk/upload/risikofaktorer_def.pdf

Risk assessment of contaminant intake from traditional Greenland food items. Danmarks Fødevareforskning, marts 2006. Se rapporten på Danmarks Fødevareforsknings hjemmeside: http://www.dfvf.dk/Files/Filer/Publikationer/2005other/Risk_assesment_traditional_Greenland_food_items.pdf

Static Fields. Environmental Health Criteria 232. World Health Organization 2006. http://www.who.int/peh-emf/publications/EHC_232_Static_Fields_full_document.pdf

Status og perspektiver på indeklimaområdet. Miljøprojekt nr. 1097, 2006. Se rapporten på Miljøstyrelsens hjemmeside: www.mst.dk. Se under udgivelser/publikationsdatabase og søg f.eks. på ”indeklima” i titelfeltet.

Støj fra menneskelig aktivitet – et udredningsarbejde. Ny støjudredningsrapport fra Arbejdsmiljøinstituttet, udarbejdet for Arbejdsmiljøforskningsfonden, København 2006. Se rapporten på AMIs hjemmeside: <http://www.ami.dk/upload/stoej-rapport.pdf>

Sundhedssektoren i tal. Indenrigs- og Sundhedsministeriet, juni 2006. Ses på adressen: http://www.im.dk/publikationer/sundhedssektoren_i_tal/index.htm

Øget fokus på børns miljø og sundhed – om indsamling af idéer i 2005. Sundhedsstyrelsen, marts 2006.

http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CFF/Ideer_bogumiljoe/bogumiljoe_idekat.pdf

Kalender 2006

Oktober

2.-5. oktober: INVITOX 2006. 14th International Workshop on In Vitro Toxicology of the European Society of Toxicology In Vitro (ESTIV) Ostende, Belgien. <http://www.invitox2006.org/>

16.-20 oktober: 4th International Workshop on biological effects of electromagnetic fields. Kreta, Grækenland. <http://www.ebea.org/menu.html>
Se under ”Events” i menuen.

22.-26. oktober: International Society for the Study of Xenobiotics. 14th North American ISSX Meeting/20th JSSX Meeting, Rio Grande, Puerto Rico. <http://www.issx.org/news.htm>

November

6.-8. november: The World Mycotoxin Forum, Ohio, USA. http://www.bastiaanse-communication.com/html/wmf4_new.html

8.-9. november: NOSA Aerosol Symposium 2006. Helsinki, Finland. <http://www.fysik.lth.se/eriksw/nosa/nosa.htm>

29. november – 1. december: EPIC 2006 AIVC Conference – Fourth European Conference on Energy Performance & Indoor Climate in Buildings. Lyon, Frankrig. <http://www.epic.entpe.org>

December

3.-5. december: International conference on food contaminants and neurodevelopmental disorders, Valencia, Spanien. <http://www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadesficha.jsp?idActividad=64>

4.-7. december, International Conference on Nanotechnology Occupational and Environmental Health and Safety Ohio, USA. <http://www.uc.edu/noehs/>

Kalender 2007

April

23.-25. april: Fifteenth international conference on modelling, monitoring and management of air pollution, Algarve, Portugal
<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2007/air07/index.html>

Maj

19.-22. maj: 5th International Conference on Environmental Mutagenesis and Health, Antalya, Tyrkiet.
<http://www.iaems.org.nz/pdf/TurkeyConf.ppt.905.ppt>

20.-24. maj: PPTOX 2007. International conference on fetal programming and developmental toxicity, Torshavn, Færøerne. <http://www.pptox.dk/>

21.-25. maj: XIIth IUPAC International Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Istanbul, Tyrkiet.
<http://www.atal.tubitak.gov.tr/iupac2007-mycotoxin/>

29.-31. maj: An International Conference on Healthy Air - Better Work 2007, Helsinki, Finland.
<http://www.ttl.fi/workair2007>

Juni

10.-14. juni: CLIMA 2007, Helsinki, Finland.
<http://www.clima2007.org/portal/>

10.-15. juni: 11th International Neurotoxicology Association Meeting, Pacific Grove, Californien.
<http://www.cevs.ucdavis.edu/Cofred/Public/Aca/ConfHome.cfm?confid=250>

13.-16. juni: 2nd World Congress on Work-Related and Environmental Allergy, Weimar, Tyskland.
<http://hum-molgen.org/meetings/meetings/2883.html>

27.-29 juni: Environmental Health Risk 2007: 4th International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health, Malta.
<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2007/health07/index.html>

Juli

15.-19. juli: ICT XI-International Congress of Toxicology, Montreal, Canada. <http://www.ict2007.org>

September

3.-5. september: Urban Transport 2007. Thirteenth international conference on urban transport and the environment in the 21st century, Coimbra, Portugal.
<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2007/urban07/index.html>

6.-9. september: 19th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE), Mexico City, Mexico.
<http://www.isee2007mx.org/>

9.-13. september: IUAPPA (International Union of Air Pollution Prevention Associations) 14th World Clean Air and Environment Congress and Exhibition, Brisbane, Australien.
<http://www.icms.com.au/iuappa2007/>

12.-14. september: Electroenviro 2007. First international conference on environmental electromagnetic compatibility, The New Forest, UK.
<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2007/electenviro07/index.html>

Oktober

7.-10. oktober: EUROTOX 2007: 44th Congress of the European Societies of Toxicology, Amsterdam, The Netherlands.
<http://www.eurotox2007.org/>

9.-12. oktober: EPICOH 2007 - 19th international symposium on epidemiology in occupational health under the International Commission of Occupational Health (ICOH), Banff, Alberta, Canada.
www.epicoh2007.ca

28.-31. oktober: The 6th international conference on indoor air quality, ventilation and energy conservation in buildings, Sendai, Japan.
http://www.archi.tohoku.ac.jp/labs-pages/kankyo/IAQVEC/IAQVEC_e.html

Kalender 2008

17.-22. august: Indoor Air 2008 – 11th International Conference on Indoor Air Quality and Climate. København, Danmark.
<http://www.indoorair2008.org/>

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 til:

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

også hvis du bare har en god idé!