

SPECIFIKKE EMNER:

KAUSALITET

Kausalitetskriterier for sammenhæng mellem miljøfaktorer og helbredseffekter (Bradford-Hill):

- Stærk associationen
- Konsistens af data
- Dosis-respons sammenhæng
- Tidsrelation: effekter kommer efter eksponering
- Specificitet vdr. eksponering og effekt
- Eksperimentel human eksponering
- Effekt af intervention
- Biologisk plausibilitet
- Analogislutninger

A) RISIKOVURDERING

Typer af risikovurdering:

- Generisk: Vurdering af potentielle risici ved generel/teoretisk situation
- Konkret: Vurdering af risici ved konkret forureningssituation

Risikodefinition:

- Risiko: "sandsynlighed for en skadelig påvirkning (evidensbaseret)" - afhænger af fare (elementet i sig selv) OG eksponering (hvor meget / hvor ofte / hvordan eksponeres man for elementet)

Risikovurderingen:

I. Risikoidentifikation :

Tilstedeværelse af mistænkte faktor erkendes + kritiske helbredseffekter undersøges ved eksperimentielle/epidemiologiske studier/litteratur (hvor og hvad er det kemisk/fysisk/biologisk set + hvilke helbredseffekter med hvilke mekanismer – KRAN)

II. Estimering af dosis-responsammenhænge:

Beskrives ved eksperimentielle/epidemiologiske studier/litteratur, evt. NOAEL.

a. Forløb:

- i. Sigmoid:* toksiske stoffer ((K)RAN)
- ii. U-formede:* Føde, Alkohol, Vitaminer, essentielle spormetaller
- iii. Lineær (K(RAN)):* Carcinogene stoffer (Genotoksiske stoffer: ingen tærskelværdi, men ofte fastsættes en grænse for acceptabel risiko, typisk= 1 tilfælde /1 mio indbyggere/ forventet levetid (1/10⁶))

(OBS Undtagelse: Carcinogenicitet pga Epigenetiske ("promotorer" fx dioxin) ændringer: sigmoid med tærskelværdi)

b. Ekstrapolering fra dyr til mennesker (usikkerhedsfaktoren indgår her)

III. Eksponeringsvurdering

Kortlægning af prævalens, intensitet, varighed.

Vurderes ud fra indtag/inhalation eller lign. og konc. af stoffet i jord/vand/føde osv.

→ Finder befolkningens/individets forventede udsættelse

a. Risikogrupper:

- i. Øget eksponering (fx børn, der leger udenfor får mere gas)*

- ii. Øget dosis ved samme eksponering (anderledes metabolisering / absorption for børn)
- iii. Øget effekt ved samme eksponering/dose (børn har øget CNS følsomhed pga udvikling / børn m. astma er mere irritable for stoffer)
- b. Miljø → Kilde (fed fisk) → Vej (oral/inhalation) → Modtager (risikogrupper)

IV. Risikoanalyse

Bestemmelse af sandsynligheden for, at en given sygdom skyldes en bestemt eksponering (individ)/hvor mange i en population, der forventes at udvikle sygdommen.

NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) kan bruges til at fastsætte Tolerable Intagelse (TI):

$$TI(TDI / ADI / PTWI) = \frac{NOAEL}{Usikkerhedsfaktor / sikkerhedsfaktor(10 \times 10)}$$

Usikkerhedsfaktoren stammer fra ekstrapoleringen fra dyr → menneske

Vurderer:

- a. Sandsynligheden for skadelig effekt hos den eksponerede:

$$\text{Sikkerhedsmargin (MOS)} = \frac{NOAEL/LOAEL/TD50}{\text{Eksponerings mængde}}$$

Eksponeerings mængde

(Normalt: En sikkerhedsmargin på 100, hvis denne ved beregning er >100 → ingen uacceptabel helbredseffekt for mennesker)

- b. Om grænseværdier (TDI/ADI/PTWI) overskrides.

→ Risikohåndtering + forebyggelse: Nyttevurdering + reguleringskontrol

B) Risikohåndtering

Prioritering: 1) Nødvendighed, 2) Cost-benefit vurdering

-Forbud

-Begrænsning i anvendelse

-Positivliste

-Godkendelse

-Anmeldelse og mærkning af kemiske stoffer og produkter: Faresymboler, S (sikkerheds)-/ R- (risiko)sætninger

-Grænseværdier i luft, jord, vand, levnedsmidler

Risikoopfattelse:

Bruges ved *Risikokommunikation*:

1) Klassisk risikoanalyse (eksperter)

2) Indignationsfaktorer: Komponenter, der har indflydelse på risikoopfattelsen. Især psykologisk-moralske aspekter (befolkningen)

→ Ofte konflikt mellem de to opfattelser: For at opnå en accept af fare/risiko, er man nødt til at påvirke folks indignationsfaktorer.

TOKSOKOLOGISK VURDERING AF MILJØFAKTORER

Typer af toksikologiske studier:

- In vitro: Celler, væv i kultur (Mutagene (Ames test), hormonelle virkninger, toksikologiske virkningsmekanismer)
- In vivo: Forsøgsdyr (1) Akutstudier, 2) Korttidsstudier (Subakut, Subkronisk), 3) Langtidsstudier: Rottelivstid= 2 år)
- Observationer på mennesker: Forgiftningstilfælde, arbejdssituationer, miljømedicinsk epidemiologi, frivillige forsøgspersoner

Cancer (K)

- In vitro metoder (fx Ames test) er hurtige og billige, og kan anvendes til at vurdere stoffernes DNA beskadigende og mutagene effekt eller virkninger på receptorer som dioxin, men kan ikke anvendes i dosis-responsmæssig sammenhæng i risikovurdering. Her kan dyreforsøg med brug af mindst 3 forskellige doser og 50 dyr af hvert køn i dyrets levetid (2 år for rotter og mus) benyttes til bestemmelse af det lineære dosis-respons for tumoreffekter i form af antal og eventuel malignitet. Svagheden i dyreforsøgene ligger i ekstrapolationen fra høj til lav dosis, fra lille til stort antal og forskellen mellem arterne).

Repro (R)

Dosis-respons-sammenhænge hviler overvejende på dyreforsøg med fokus reproduktion hvor hunner doseres mens de er drægtige (og diegivning ved adfærdsforsøg)

eller hunner og hanner doseres fra før parring og over flere generationer mhp fx fertilitet.

Doser er typisk maksimalt tolereret, ca. 1/3 og 1/10 af det.

- Neurotoksiske effekter undersøges ved adfærd hos afkommet (fx vandlabyrinth=water maze).
- Hormonforstyrrende effekter kan måles ved fx feminisering af hanafkom og/eller maskulinisering af hunafkom

(fx ved anogenitalafstand - kræves ikke), eller ved påvirkning af kønsfunktion senere (fx testikel/sædtoksicitet hos hanner, eller uterusvægt hos præputertale hunner – kræves ikke).

De fundne dosis-responsfunktioner er S-formede og der kan etableres et NOAEL (no observable adverse effekt level), som kan bruges til at fastlægge TDI ved at dele med 100 som sikkerhedsfaktor, der dækker ekstrapolation fra dyreforsøg og variation i følsomhed mellem mennesker. Ved kræfteffekter er dosis-respons lineær og TDI skal helst svare til 1 ud af 1 million livstidsrisiko. Humane eksponeringsforsøg kan også bidrage med data).

Dyreforsøg:

Toksikologisk testning:

- Kvalitativt: Akut toksicitet, Mutagenicitet, Carciogenicitet, Fertilitet, Teratogenicitet
Akut studie: Forsøgsdyr (LD50/ TD50/EC50 – aflæsning på sigmoidal dosis-respons kurve) OBS: LD50/TD50 kan ikke anvendes til bestemmelse af grænseværdier.
- Kvantitativt: Dosis-respons sammenhæng
Subakut/subkronisk studie: NOAEL, LOAEL (forsøgsdyr)
Langtids studie: KRAN

Eksploation fra dyreforsøg til mennesker(Usikkerhedsfaktoren/sikkerhedsfaktoren):

- Fra høj til lav dosis (fx. forskellige afgiftningsmek. ved forskellige doser)
- Fra lille (få dyr) til stort antal (mange mennesker)
- Fra monoeksposition til multieksposition (interaktion)
- Variation mellem arterne (stofskifteforskelle, xenobiotika metaboliserende

enzymmer)

- Variation i sårbarhed hos mennesker (genetisk variabilitet, risikogr.)
- Variation i endokrine forhold (teratogen vurdering)

→ Sikkerhedsfaktor: 10 (artsvariation) x 10 (individuel variation) = 100

Toksikokinetik:

Organismens indflydelse på stoffet:

Optagelse, fordeling, metabolisme, deponering, eliminering

Målorganer: De organer, hvor der kan observeres en toksisk effekt

Det kritiske målorgan: Det organ, hvor der først/ved lavest dosis observeres toksicitet.

Toksikokinetiske modeller:

-En-kompartiment: Kinetik af 1. orden (lineær, T1/2)

-Fler-kompartiment: Kinetik af 1. orden → 0. orden (Ved akkumulation i fx. fedtvæv)

PERSISTERENDE STOFFER I MILJØET OG REPRODUKTION

Hormonforstyrrende stoffer:

- Organiske tributylin-forbindelser
- Dioxiner og PBC (furaner)
- Phtalater
- Nonylphenoler (nonoxyol)
- DDT og DDE
- Hormonlignende stoffer (naturligt indhold ti fødevarer)
- (-Chlorerede pesticider pga. lav østrogenaktivitet → Dyr: ↓ Fertilitet (begge køn), CNS påvirkninger)

Virkningsmek.:

- Østrogen-forstyrrende: fx. Pesticider med østrogenlign.
 - effekt → påvirket kønsdifferentiering.
- Thyroideahormon-forstyrrende: fx. PBC + dioxiner:
 - Virkninger: Receptor-antagonist, ↓ serum thyroxin-konc., ↑ omsætning) → Irreversible neurologiske skader.

Persistente stoffer:

- Svært nedbrydelige
- Ofte fedtopløselige
 - ophobes i kroppens lipider = gives videre fra mor → barn
 - Passerer let membranen
- Bioakkumulation
 - opkoncentreres via fødekæden (biomagnifikation)
 - biokoncentrering (organismers opkoncentrering direkte fra medium (fx plankton og kviksølv)

Fertilitet

Fekundabilitet: Def: Chansen for at blive gravid i en menstruationscyklus

Ferkunditet: Def: Et pars evne til at føde et sundt barn, som udvikles normalt til puberteten.

Infertilitet: Klinisk def: Manglende opnåelse af graviditet hos et par med regelmæssig seksuel samkvæm uden prævention i et år.

Negativt graviditetsudfald: Tilstande, der opstår pga. fejludvikling fra blastocyst-fødsel. (Spontan abort, præterm fødsel, præmaturitet (lav fødselsvægt), dysmaturitet, dødsfødsel, kongenit malformation, sygelighed pga. fødselskomplikation)

Mandlig ferkunditet: Sædkvalitet:

Faktorer, der påvirker sædkvaliteten:

- Miljø: Geografiske forskelle, erhverv, stramme underbukser
- Prøvetagningen (obs. abstinensperiode)
- Østrogener i miljøet ?
 - Østrogenteorien: Eksposition for østrogen in utero → ↓ sædkvalitet, testikelkræft, øget forekomst af kryptorkisme.
- Anti-androgener + alkohol: Påvirker Leydigceller → ↓ Testosteron → ↓ sædkvalitet
- Organiske opløsningsmidler + bly: Hypofyse + hypothalamusniveau → ↓ LH + FSH
- Varmepåvirkning (svejsere) + Ioniserende stråling: Forbigående nedsat sædkvalitet (Oligospermi, 6 uger)
- Mor/barn (rygning, ophobning af stoffer i moderen)

Kvindlig ferkunditet:

- Stråling: Ovarierne er mindre følsomme end testis
- Metallisk Hg + aromatiske kulbrinter: menstruationsforstyrrelser
- Rygning: Dyreforsøg: Accelereret atresi af oocytter → tidligere menopause

- Koffein: Evt. ↓ fertilitet pga. anovulation
- Excessiv fysisk belastning: Evt. amenoré pga. hypofyse/hypothalamusfunktion.

Transport over placenta:

Passiv diffusion (lipofile stoffer, lav molekylvægt)

- Organiske opløsningsmidler (xylen, toluen, styren), Tungmetaller
- Evt. højere konc. i foster end i materielle organisme.

Kontaminering af brystmælk:

Stoffer, der er særligt opløselige: baser, fedtopløselige, lav molekylærvægt → Tungmetaller (Pb, Hg, Cd, Mn), Halogenerende kulbrinter, PCB, Organiske opløs. (benzen), Klorerede pesticider, organofosfater. (Lange halveringstider, evt. overskridelse af ADI: PCB, DDT)
→ Dog er der flere fordele end ulemper ved amning, hvorfor dette ikke bør frarådes.

Fosterskader:

- Strukturelle misdannelser (kongenit malformation):
 - Alt eller intet (kritisk dosisværdi), primært uge 3-8 (organogenesen)
 - Fx. Thalidomid (afkortning af lemmer)
- Funktionelle skader:
 - Kontinuum, hele graviditeten
 - Fx. Alkohol (Føtal Alkohol Syndrom)
- Transplacental carcinogenese (fx. rygning under graviditet → barn ↑ risiko for lungecancer)

Væsentlige miljøfaktorer for gravide:

- Alkohol, koffein, fede fisk (Hg, pesticider), rygning
- Anæstetisgasser, cytostatika
- Organiske opløsningsmidler
- Langvarigt stående arbejde, tunge løft
- Virus infektioner

Risikohåndtering: Forebyggelse:

- Fastsættelse af grænseværdier med hensynstagen til gravide
- Mærkning af teratogene stoffer
- Overvågning af negative graviditetsudfald

Eksamensopgaver:

Dioxin + PCB i fisk i Østersøen:

Fakta: Genemsnitligt indtag af dioxin og PCB er allerede tæt på tolerabel dosis.

Risikohåndtering:

- Forbud mod fangst af fede langlevende rovfisk (fx. laks, ål, tun, sværdfisk, gedde, haj) i Østersøen
 - Rådning af især piger + fertile kvinder til begrænset indtag af fede fisk
- Amning bør ikke frarådes, selv om stofferne udskilles i modermælk, da amning vurderes at have flere fordele.

Hormonforstyrrende stoffer (4-MBC) i solcreme:

Risikovurdering:

A) Risikoidentifikation:

Dyreforsøg: 4-MBC påvirker thyroidea og har østrogen virkning

B) Dosis-respons sammenhæng:

NOAEL er hhv. 25 mg/kg (thyroideapåvirkning) og 66 mg/kg (østrogen virkning)

C) Eksponeringsvurdering:

Oplyst: Påføring: 2 mg solcreme/cm² hud (hudareal voksen: 18.000 cm² med 0,75%

optagelse). 4-MBC-koncentrationen i solcreme: 4%

Beregning: Eksponering ved 2x dgl. brug (voksen, 60 kg):

Optagelse:

$18.000 \text{ cm}^2 * 2 \text{ mg/cm}^2 * 4\% * 0,75\% = 10,8 \text{ mg/ påsmøring} * 2/\text{dag} = 21,6 \text{ mg/dag.}$

Denne mængde fordeles over 60 kg: $21,6 \text{ mg/dag} / 60 \text{ kg} = 0,36 \text{ mg/dag/kg}$

D) Risikoanalyse:

Sikkerhedsmargener i forhold til NOAEL:

Thyroideafunktion (NOAEL= 25 mg/kg): Sikkerhedsmargen = $\frac{25 \text{ mg/kg}}{0,36 \text{ mg/kg}} = 69$

0,36 mg/kg

Østrogenpåvirkning (NOAEL= 66 mg/kg): Sikkerhedsmargen= $\frac{66 \text{ mg/kg}}{0,36 \text{ mg/kg}} =$

183

0,36mg/kg

→Det er usandsynligt at solcremen har betydning for hormonforstyrrelser hos mennesker, medmindre de er meget følsomme, men sikkerhedsfaktoren burde være mindst 100.

RISIKOFAKTORER I KOSTEN

Kilder til sundhedsskadelige stoffer i levnedsmidler:

- Naturligt forekommende: Psoralener, Kaffesyre, cyanider
- Forurening (Nitrat, Tungmetaller)
- Restkoncentrationer af landbrugskemikalier (fx. pesticider, Dioxiner of furaner, PBC, antibiotika = "vækstfremmere")
- Tilsætningsstoffer
- Behandling af fødevarer med ioniserende stråling
- Afsmitning fra emballage/redskaber (fx. tungmetaller, plastblødgørere)
- Tilberedningen (stegemutagener, akrylamid, PAH)
- Uheld ved fødevarerproduktion
- Mikrobielle kilder og naturligt forekommende toksiner (fx. Salmonella, Aspergillus: Alfatoksin eller Ochratoksin, Clostridium botulinum)

Mulige hormonforstyrrende stoffer som kan ende i fødevarer:

Phthalater, bisfenol A, Brommerede flammehæmmere, PFAS (PerFluoroAlkylSulfater: Gore-tex, teflon, pizzabakker)

Beskyttende effekt mod kræft:

- Kostfibre, frugt og grønt (dyrforsøg)
- Naturligt: Afgiftningenszymer, antioxidanter (Vitamin E, β -caroten)

Rygning:

Toksiske stoffer i tobaksrøg:

Gasser: Carbonmonoxid, Nitrogenoxider, Nitrosaminer, Formaldehyd, Reaktive iltforbindelser.

Partikler: Alkaloider, Nikotin, Tjære (PAH, nikkel, arsen, cadmium)

Hovedstrømsrøg: indhaleres, Siderstrømsrøg: ekshaleres → passiv rygning (Højere indhold af toksiske stoffer, især carcinogene)

Alkohol:

Helbredsmæssige konsekvenser: Alkoholpsykose, alkoholforgiftning, levercirrose, pancreatitis, polyneuropati + (trafikulykker, sociale følger)

Fostre: Føtal alkoholsyndrom (mental retardering, hæmmet intrauterin vækst, microencephali, hjerteklapfejl)

Dosis-respons forløb: J- eller U-formet sammenhæng mellem alkoholforbrug og kardiovaskulær dødelighed (Evt. confounding)

Bioakkumulering:

Def: Fænomen og processer førende til højere konc. i organismer end i omgivelserne.

Biokoncentrering: Organismers opkoncentrering direkte fra medium:

-Lipofile stoffer → plankton, muslinger, fisk

-Tungmetaller → optages i planter

Biomagnifikation: Opkoncentrering via fødekæden

Grænseværdier:

- Fastsættelse af grænseværdier:
 - 1) Bestemme hvilken mængde af stoffet, mennesker kan tåle

- 2) Hvor meget af stoffet forskellige fødevarer indeholder + hvor meget vi spiser
- *Grænser*: Skønnet livtidseksponering uden væsentlig sundhedsrisiko
 - ADI (Acceptabel Daglig Indtagelse): Typisk stoffer i produktion af fødevarer, der skal vurderes før tilladelse.
 - TDI (Tolerabel Daglig Indtagelse): Typisk stoffer, hvis tilstedeværelse i fødevarer, man ikke helt kan begrænse, og er nødt til at tolerere i et vist omfang. (Fx. Dioxiner). $TDI = \text{laveste NOAEL} / 100$ (sikkerhedsfaktor)
 - PTWI (Provisional Tolerabel Weekly Intake): Den mængde af et stof, som et menneske vurderes til at kunne indtage ugentligt hele livet uden sundhedsmæssig risiko. Typisk stoffer, der opkoncentreres i kroppen, hvor den samlede mængde og ikke den daglige indtagelse har betydning. (Fx. Cadmium)
 - ARfD (Akut referencedosis): Stoffer, der er vurderet at have høj akut giftighed (Fx. Pesticider). Den mængde, man kan indtage i løbet af én dag uden sundhedsmæssige betænkligheder.

OBS: Ikke faregrænser eller absolutte grænseværdier, mindre overskridelser i korte perioder øger ikke helbredsrisiko.

- Bestemmelse af ADI/TDI/PTWI:
 - 1) Stoffets toksitet: dyreforsøg: NOAEL (No Observable Adverse Effect Level)
 - 2) $TDI/ADI/PTWI \text{ for mennesker} = NOAEL * \text{Sikkerhedsfaktor (100)}$

Risiko for forurening af mad (Strategi):

Risikoanalyse: Beregn relativ eksponering fra alle medier, beregn herefter tolerabelgrænse for hver ud fra TDI, fordeling og optag. TDI fordeles over de forskellige fødevarer.

Risikohåndtering:

1) Reducere selve kilden til forurening:

Produktionshjælpemidler, pesticider: Reduktion af forbrug ved

lov

Naturlige giftstoffer, miljøforurening: Information og vejledning

2) Fastsættelse af grænseværdier:

Produktionshjælpemidler, pesticider: Udfra ADI/ARfD + målte

restindhold

Naturlige giftstoffer, miljøforurening: Udfra viden om indhold i fødevarer

Eksamensopgaver:

Kræftfremkaldende stoffer

Ekspérimentielle metoder:

In vitro metoder:

Anvendelse: Vurdering af den DNA-beskadigende effekt.
 Fordele: hurtige, billige, Svagheder: Kan ikke anvendes i dosis-respons sammenhænge.

Dyreforsøg:

Anvendelse: Vurdering af dosis-respons sammenhænge.
 Fordele: Bestemmelse af NOAEL for ikke-tumoreffekter og kvantitativ carcinogen effekt.
 Svagheder: Eksploration til mennesker.

Risikovurdering:

A) Risikoidentifikation:

HCA er kræftfremkaldende i dyreforsøg (+epidemiologiske begrundet mistanke hos mennesker) og mutagene.

B) Dosis-respons sammenhæng:

Dyreforsøg: TD50 (tumor-udvikling): 0,1-0,9 mg/kg

C) Eksponeringsvurdering:

Dagligt indtag: Gennemsnitlig 300 ng, max 4000 ng.

D) Risikoanalyse:

Estimering af kræftisiko = Eksponering

TD50

Oplysninger: PhIP: udgør 65% af HCA i kosten, TD50 = 0,9 mg/kg/dag

$$\text{Kræftisiko} = \frac{300 * 10^{-9} \text{ g/dag} * 65\%}{0,9 * 10^{-3} \text{ g/kg/dag} * 70 \text{ kg}} = 3,1 * 10^{-6} \text{ del af}$$

TD50

→ Dvs. en livstidsrisiko på 1,6 per 10^{-6}

Faktorer, der spiller ind ved estimeringen af kræft:

-TD50 er lavet på basis af dyreforsøg

-De epidemiologiske us. peger på en øget risiko hos mennesker, især dem med et højere indtag og/eller højt aktivitet af de relevante metaboliseringszymer.

Risikohåndtering:

-Begrænse hård stegning og grilning af kød og fisk (+ evt. andre proteinholdige)

-Steg ved lav temperatur, lodret grilning

-Undgå stegesky (højt HCA indhold)

-Kogning fremfor stegning

Alfatoksiner:

Risikoanalyse:

Oplyst: AlfatoksinB1: TD(tumor dosis)50 = 0,93 $\mu\text{g/kg/dag}$ = ca. 1 $\mu\text{g/kg/dag}$

AlfatoksinM1: 10 x mindre potent, dagligt indtag: 13 ng (DK)

Beregning:

Risiko ved indtag af AlfatoksinM1 i DK:

TD50 = 1 $\mu\text{g/kg/dag}$ * 10 (potens) = 10 $\mu\text{g/kg/dag}$ = 10000 ng/kg/dag

Indtag (65 kg voksen): 13 ng/dag

$$\rightarrow \text{Risiko} = \frac{\text{Eksponering}}{\text{TD50}} = \frac{0,2 \text{ ng/kg/dag}}{10000 \text{ ng/kg/dag}} = 2 * 10^{-5} * 50\% = 1 * 10^{-5}$$

→ 1: 100.000 livstider vil få kræft

I DK er vi 5,3 mio mennesker med en gennemsnitlig livstid på 75 år

$$\rightarrow \text{Risikoen svarer til: } \frac{(1 * 10^{-5}) * (5,3 * 10^6)}{75 \text{ år}} = 0,7 / \text{år for at}$$

udvikle kræft.

Hvor meget af de forurenede nødder skal man spise for at overskride acceptable risiko:

Oplyst: Pistacenødder: Indhold af alfatoksinB1 = 300 $\mu\text{g/kg}$ (max indhold)

Acceptabel risiko for kræftudvikling er 1: 1 mio.

TD50 = 10000 ng/kg

Max indtagne mængde (den, er svarer til en risiko på 1:1 mio):

$$\frac{1000 \text{ ng/kg}}{0,5} = 2000 \text{ ng/kg} / 100.000 = 0,002 \text{ ng/kg/dag} * 65 \text{ kg} = 0,13 \text{ ng/dag}$$

Af pistacenødder (med 300 µg alfatoksinB1/kg = 300 ng/g) må man spise:

0,13 ng/dag

300 ng alfatoksinB1/g = 0,00043 g/dag = 0,43 mg/dag

Akrylamid:

Risikoanalyse:

Oplyst: dyreforsøg: Livstidsrisiko på 10^{-6} ved 9,5 ng akrylamid/kg

Mennesker: dagligt indtag i gennemsnit 500 ng/kg/dag

Risiko: Dosis-responskurven antages at være lineær, dvs. eksponeringen svarer til:

$$\frac{500 \text{ ng/kg/dag}}{9,5 \text{ ng/kg}} = 53 \text{ gange } 10^{-6} \text{ eller } 53 \text{ pr. million livstider (= 1.000055 relativ risiko)}$$

Da vi er 5,5 millioner med gennemsnitlig livstid på ca. 75 år, svarer det til:

$$\frac{53/\text{million livstider} * 5,5 \text{ millioner}}{75 \text{ år}} = 4 \text{ kræfttilfælde/år}$$

Epimediologisk studie: Case-kontrol: (Alle Odds ratios ligger tæt på 1, nogle over + nogle under, alle 95%CI går under 1)

Resultat og evidens: der er ikke tegn på kræftisiko for mennesker i dette studie, men risikoen vurderet ud fra dyreforsøg er også så lille, at den næppe vil kunne detekteres i et epimediologisk studie, hvor måling af eksponering er meget usikker.

Tilsætningsstoffer:

Formål med tilsætningsstoffer:

Konservering, undgå forharskning, bevare, tilføje ny smag, farve, ændre konsistens eller aroma.

Godkendelse af tilsætningsstoffer:

Positivliste: Undersøgt toksikologisk + gennemgået risikovurdering → ADI

Bekymringer omkring tilsætningsstoffer:

At anvendelse kan sløre anden dårlig kvalitet ved fødevarer

At de godkendte stoffer kan fremkalde allergiske reaktioner hos disponerede

At de toksikologiske effekter ikke er undersøgt for langvarig lav eksponering

Eventuelle effekter ved ekstrem indtagelse

JORDFORURENING

Forureningsstoffer (Jord + vand):

- Tungmetaller (Bly, Cadmium, Arsen, (Kviksølv))
- Tjærestoffer (Benzo[a]pyren)
- Organiske opløsningsmidler (Benzen, Trikllorethylen)
- Overgangsmetaller (Jern, kobber, krom)
- Pesticider (Atrazin, Glyfosfat, BAM)
- Flour
- Nitrat
- Kloreringsprodukt (Trikllorethylen)
- Biologisk agens (Virus, bakterier, svampe, parasitter)
- Radioaktive stoffer (Sr-89, I-125, Cs-137)

Jordkvalitetskriterium:

Generelt beregninger:

$$\text{Stoffets max koncentration i jorden} = \underline{\text{Max tolerable eksponering}}$$

Indtag(Eksponering)

Risikohåndtering:

- Registrering af forurenede grunde
- Rensning af forurenede jord (det, der ikke kan renses, føres til specialdepot)

Eksamensopgaver:

Bly og Benzo[a]pyren

Risikovurdering:

A) Risikoidentifikation:

For begge stoffer er der tale om landtidseffekter.

Bly: Mennesker: CNS skader: nedsat IQ, indlæringsvanskeligheder, hypertension.
(Høje doser: anæmi, nyretoksicitet)

Dyreforsøg: Carcinogent ved lav dosis (lineær dosis-responskurve uden tærskelværdi)

Benz[a]pyren: Carcinogent tjærestof

B) Dosis-repons-sammenhæng:

Bly: CNS-effekterne: forventes sigmoid dosis-respons-forløb med negligeable helbredseffekter ved PTWI <25 µg/kg (lavere i nyere studier). Børn optager 50% af blyindtaget og er mere følsomme for effekter.

Benz[a]pyren: Carcinogene effekt: forventes lineær dosis-respons forløb med 10^{-6} livstidsrisiko ved 2 ng/kg.

C: Eksponering:

Bly: Primære kilde: Diffus forurening af jord: Bly pga. forbrænding af blyholdigt benzin. Punktkilder: Batteriproduktion, metalforarbejdning, VVS-virksomhed.

Benz[a]pyren: Et forbrændingsprodukt fra: motokøretøjet, affaldsforbrænding, kul- og oliebaseeret kraft og varmeproduktion, fyring med petroleum og træ.

Begge stoffer:

Indtagelse: Med jord, indånding af støv, optages i grønsager eller nedvaskes til grundvandet → forurenede drikkevand. (Benz[a]pyren: desuden gennem huden fra jord)

D) Risikoanalyse: Beregning (S2004, re-eksamen)

Bly: Oplyst: PTWI = 25 µg/kg, Indtag af jord: Børn: 0,2 g/dag, Voksne: 0,025 g/dag

Et barns (10 kg) max tolerable eksponering:

PTWI: 25 µg bly /kg * 10 kg = 250 µg bly per uge for et barn

For at PTWI ikke overskrides, må blykoncentrationen må højst være:

$$\frac{250 * 10^{-6} \text{ g bly}}{0,2 * 10^{-3} \text{ kg jord /dag} * 7 \text{ dage}} = 0,178 \text{ g bly/kg jord} = \text{ca. } 180 \text{ mg bly/kg jord}$$

$$0,2 * 10^{-3} \text{ kg jord /dag} * 7 \text{ dage} = 0,178 \text{ g bly/kg jord} = \text{ca. } 180 \text{ mg bly/kg jord}$$

Voksnes (70 kg) eksponering:

Max tolerable eksponering:

25 µg bly/ kg * 70 kg = 1750 µg bly per uge

For at PTWI ikke overskrides, må blykoncentrationen i jorden højst være:

$$\frac{1750 * 10^{-6} \text{ g bly}}{0,025 * 10^{-3} \text{ kg jord /dag} * 7 \text{ dage}} = 10,0 \text{ g bly/kg jord} = 10.000 \text{ mg bly/kg jord}$$

$$0,025 * 10^{-3} \text{ kg jord /dag} * 7 \text{ dage} = 10,0 \text{ g bly/kg jord} = 10.000 \text{ mg bly/kg jord}$$

Desuden er de mindre følsomme pga. lavere optag fra MT-kanal.

Benz[a]pyren:

Et barns (10 kg) eksponering:

Beregning:

Max tolerabel eksponering (Ved en grænse for tolerabel livstidsrisiko for kræft på 1:

1 million = 2 ng/kg legmestvægt/dag):

2 ng/kg/dag * 10 kg = 20 ng/dag

For at den tolerable grænse ikke overskrides må Benzo[a]pyrenkoncentrationen i jorden højst være:

$$\frac{20 * 10^{-9} \text{ g/dag}}{0,2 * 10^{-3} \text{ kg jord/dag}} = 1,0 * 10^{-4} \text{ g Benzo[a]pyren /kg jord}$$

$$0,2 * 10^{-3} \text{ kg jord/dag} = 1,0 * 10^{-4} \text{ g Benzo[a]pyren /kg jord}$$

$$= 0,1 \text{ mg Benzo[a]pyren/kg jord}$$

Dog er barndommens høje indtag kortvarigt, og vægter ikke så meget i

livstidsrisikoen, ved inddragelse af dette skal der 1 mg Benz[a]pyren/ kg jord for at nå grænsen for tolerabel livstidsrisiko.

(Dertil kommer hudeksponering, der er dog mere betydende kilder som fødevarer og inhalation af forbrændingsprodukter.)

Risikohåndtering (Benzo[a]pyren):

-Begrænse udslip fra kilder (Undgå aktiv/passiv røg, regulere brug af forurenede jord)

-Vaske grønsager og frugt

-Grille lodret + begrænse indtag af røgede fødevarer

Øvrige spørgsmål:

Hvordan kan principperne for risikovurdering bruges til fastsættelse af grænseværdier for farligestoffer i jord til kolonihavebrug:

A: Hvilke stoffer og hvilke kritiske effekter?

B: Dosis-respons: No-effekt level for kritiske effekter + usikkerhed på evt.

eksploration fra dyr til mennesker → Fører til fastsættelse af ADI/PTWI.

C: Grænseværdien = Mængden af stoffet man udsættes for via jorden

PTWI eller ADI

VANDFORURENING

Eksposering:

Gennemsnitlig indtag af vand (voksen): 1-2 L/dag → selv små mængder af toksikologiske stoffer kan give stor dagsdosis. Stoffer opløst i vand optages bedre.

Drikkevandsforurening:

Drikkevandsforsyning: Grundvand (97%) + Overfladevand (3% → Tungmetal, Pesticider, PAH, Radioaktive stoffer)

Naturskabte kilder: saltvandsindtrængning fra havet, Flour, Sulfa

Menneskeskabte kilder: Diffus: Gødning (Nitrat), Pesticider, Atmosfærisk nedfald, spildevandsslam.

Punktkilder: Lossepladser, affaldsdepoter, industrigrunde, olieanlæg, gylletanke, uheld ved kemikalietransport.

Risikohåndtering:

-Kontrol af vandkvalitet: Indikatorbakterier (fækal forurening),

Eksamensopgaver:

Kilder: 1) Naturlige: Arsen

2) Menneskeskabte:

-Diffuse:

Gødning (nitrat + cadmium), Pesticider (BAM (diklorbenzamid), Artrizin), Nedfald (Tungmetaller, nitrat fra NO_x, organokloriner, radioaktive isotoper), Spildevandsslam (Tungmetaller, nitrat, organokloriner, bor fra vaskepulver)

-Punktkilder:

Lossepladser (Tungmetaller, nitrat, opløsningsmidler), Affaldsdepoter + industrigrunde (samme som diffuse kilder + uorganiske forbindelser: syrer/baser, cyanid), Olieanlæg + brændstofdepoter (brændstofforbind., additiver: MTBE), Gylletanke (nitrat), Uheld (tankvogne med kemikalier)

Pesticider (Atrazin):

Administrativ grænseværdi = 0,1 µg/L

(Def: Gælder for alle pesticider, ikke et resultat af en risikovurdering, men fastsat ud fra analytiske muligheder + politiske ønsker)

Nitratforurening af drikkevand:

Kilder: -Nedsivning fra gødning til grundvand

-Brug af nitratforurenede overfladevand

-Uhensigtsmæssige private borer

-Forurening med bakterier: Reducerer nitrat → nitrit (+ sker i ventriklen)

LUFTFORURENING OG INDEKLIMA

Luftforurening:

Tilstandsformer:

- Gas: NO₂, SO₂, O₃
- Aresoler:
 - 1) Væske dråber
 - 2) Fast stof:
 - a) Partikler
 - b) Fibre

Helbredseffekter:

Gasser/Dampe: Vandopløselige → Øvre luftveje/ Lipidopløselige: Nedre luftveje

Brint) Simple asfyksianter: Fortrænger ilt (Nitrogen, Argon, Helium,

Kemiske asfyksianter: Bindes til Hæmoglobin (CO)

Irritanter: Påvirker luftvejsepithelet direkte (Syrer/Baser: Klor, SO₂, NH₃)

→ symptomer, hvis bufferkapacitet mættes

Inversion: Varm luft stiger op, så på kolde dage, hvor jordoverfladen er koldest, vil der være stillestående luft og ingen cirkulation → Højere koncentration af forureningen.

Kilder

Kilder til luftforurening deles traditionelt op i punktkilder som større fyringsanlæg til varme og energiproduktion, forbrændingsanlæg og kemisk procesindustri, mens arealkilder omfatter mindre fyringsanlæg, samt mobile kilder i form af motorkøretøjer.

Kilderne til partikulær forurening er i København først og fremmest trafikken, især dieselmotorkøretøjer som udsender ultrafine partikler <0,1 µm (initialt er partiklerne 10-50 nm men kondenseres efterhånden), mens brændeovne bidrager væsentligt i forstadsog landområder. Den største del af fine partikler mellem 0,2 og 2,5 µm er langtransporteret fra andre lande. Partikler >2,5 µm består mest af vindblæst støv, ophvirvlet vejstøv, bremsstøv, dækgummi osv

Deponering

Partikler vil deponeres i luftvejene efter deres størrelse. Ved nasal respiration tilbageholdes partikler >10 µm i de øvre luftveje. 20-60% af partikler <5 µm deponeres i lungerne. Ved mundånding vil også større partikler nå ned i lungerne. Irritativ påvirkning af næse og bronkieslimhinde udløser beskyttende slimproduktion og henholdsvis nysen og hoste. Luftvejenes slimhinde er i konduktive afsnit forsynet med cilier, som kan transportere partikler til svælget. Partikler, der når ud til de respiratoriske afsnit, optages og borttransporteres af makrofager. De ultrafine kan trænge over i kredsløbet).

Partikulær udendørs luftforurening:

Partikler:

TSP = Total Suspended Particles (Def: $<50\mu\text{m}$ = Alle de partikler, der er små nok til at holde sig svævende)

Partikler inddeles efter størrelse (Aerodynamiske diameter):

- Ultrafine/nanopartikler (Dia $<0,05\ \mu\text{m}$) → Alveoler + translok. til blod (systemisk)
 - Fine partikler (Dia $<2,5\ \mu\text{m}$) → Bronchier (Makrofag-fagocytose)
 - Grove partikler (Dia $2,5-10\ \mu\text{m}$) → Øvre luftveje (Muco-ciliær clearance)
- Partiklernes helbredsskadelige effekt skyldes de ultrafine partikler

Ultrafine partikler: (Dia: 10-100 nm)

Def: En klasse af partikler, der dannes ved kondensering af varme gasser (forbrænding).

Kilder: Trafik, mest Dieselmotorer.

Kemisk opbygning: Rent kulstof, men absorberer pga. store overflade andre stoffer = Kulstofkerner belagte med PAH, Overgangsmetaller, Nitrater og Sulfater.

Forløb: Kortlevende ($T_{1/2} < 1$ time) → Omdannes til fine partikler (dia: $0,1-1,0\ \mu\text{m}$).

Fysisk: Ingen sedimentering, opfører sig som den luft, de er opblandede i.

Deponering: Alveolerne + translokation til blodet (pga. diffusion)

Helbredsmæssige effekter: Større inflammatorisk potentiale end andre partikler (Fagocytose ikke) → Luftvejssygdomme, forværring af hjertekarsygdom (↑ Viskositet → Sek. ↑ koagulation), forværring af atherosclerose (inflammation + frie iltradikaler)

Indeklima

Def: Summen af alle faktorer, der påvirker os, når vi opholder os indendørs.

Risikofaktorer:

- Temperatur, Lysforhold, Statisk elektricitet, Gasformige forureninger (Tobaksrøg, ozon, NO_x , CO_2 , evt. radon), Partikler (Tobaksrøg, Ophvirvlet støv (allergener)), Fugt, Mikroorganismer (Allergener, svampetoksiner, endotoksiner)

Helbredseffekter:

Egentlige sygdomme: Allergiske reaktioner, Luftvejslidelser, atopisk dermatitis

Indeklimasyndromer: Sick Building Syndrom (usepecifikke almensymp, slimhindeirritation)

Risikohåndtering:

- Rengøring, ventilation, ikke anvende byggematerialer, der kan afgasse.

Eksamensopgaver:

Partikulær udendørs luftforurening:

Risikovurdering:

A) Risikoidentifikation:

-Partiklernes helbredseffekter:

Dyreforsøg: luftvejsirritation → inflammation + kræftfremkaldende.

Epibiologiske undersøgelser: Forværring af symp. fra asthma + bronchitis + fremskynder død af hjerte- og lungesygdom.

-Kilder til partikulær luftforurening:

Mobile kilder: Motorkøretøjer (primært)

Punktkilder: Større fyringsanlæg, forbrændingsanlæg, kemisk procesindustri

Arealkilder: Mindre fyringsanlæg, brændeovne (lokale)

Inddeling efter partikelstørrelse:

Ultrafine partikler ($<0,1\ \mu\text{m}$): Dieselmotorer

Fine partikler (0,5-2,5 µm): Overvejende nitrat + sulfat fra langtransport af SO₂ og NO₂.

Partikler >2,5 µm: Vindblæst støv, ophvirvlet vejstøv, bremsebelægninger, dækgummi osv.

-Faktorer af betydning for deponering:

Partiklerne deponeres i luftvejene efter deres størrelse:

Nasal resp.: Tilbageholdes partikler >10 µm i de øvre luftveje, 20-60% af partiklerne < 5µm deponeres i lungerne.

Mund resp.: Flere af de større partikler deponeres i lungerne.

Beskyttende mekanismer:

Irritativ påvirkning af næse + bronchialslimhinde → beskyttende slimproduktion + nysen + hoste.

Konduktive luftvejsafsnit: cilietransport af indfangede partikler.

Respiratoriske luftvejsafsnit: alveolære makrofager.

Desuden betydende:

Partiklernes kemiske egenskaber, indholdet af polyaromatiske kulbrinter, metaller, sure sulfater o.a.

B) Dosis-respons sammenhæng:

Dyreforsøg: Kan ikke bruges, da de ikke kan sammenlignes med mennesker (intratracheal instillation af partikler > < inhalation, svært tolkelige/belyser andre helbredseffekter hos gnavere)

Epidemiologiske us: Estimering af stigningen i mortalitet, indlæggelser, forværring i luftvejssygdomme osv. per stigning i partikelkoncentrationen i tidsserier og kohortestudier.

Tidsmæssige forskelle: Afspejler kun akutte effekter

Geografiske forskelle: Afspejler både akutte + langtidseffekter (kohortestudier)

Risikogrupper: Hjerter- og lungesyge (inkl. asthma), ældre, gravide.

C) Eksponeringsvurdering:

Eksponeringsvurdering: Bygger på luftkvalitetsmålinger

D) Risikoanalyse:

Bedømmelse af overdødeligheden af især hjerter- og lungesygdomme (i risikogrupperne) pga. partiklerne vha. epidemiologiske dosis-respons-sammenhænge til 500-1500 for tidligere dødsfald per år i Kbh.

Risikohåndtering:

Punktkilder: Især langtransport af stoffer (EU problem)

-Nedbringe emissionen

-Begrænse energiforbruget + Fremme af vedvarende energikilder

-Kontrol + begrænsning af industriens brug af/og produktion af farlige stoffer og produkter, urent brændsel. Rensning

Arealkilder:

-Udbredning af fjernvarme/ lokal gasfyring, kvalitetsmærkning af brændeovne. (Evt. filter, fyring med rent brænde)

Mobile kilder:

-Begrænsning af trafikken

-Alternative drivmidler (el, gas), renere forbrænding, mere

effektive motorer

-Katalysatorer + filtre til diesel

Effekter monitoreres vha. luftkvalitetsmålinger → Risikogrupper advares ved høje niveauer.

Øvrige spørgsmål:

Vigtigste komponenter i udendørs luftforurening, der kan forværre asthma:

1) Kvælstofdioxid (NO₂):

Tilstandsform: gas

Angrebspunkt: nederst i konduktive luftveje + alveoler

2) Ozon:

Tilstandsform: gas

Angrebspunkt: nederst i konduktive luftveje + alveoler

3) Partikler:

Angrebspunkt: Aerosol/større partikler >4µm: Øvre luftveje, <4µm: Nedre luftveje, <0,5 µm: Også i alveoler

4) Svovldioxid (SO₂): (ikke relevant i DK)

Tilstandsform: gas

Angrebspunkt: Conjunctiva, øvre luftveje + øvre konduktive luftveje.

Miljøbetingede (ikke erhvervsrelaterede) årsager til udvikling af malign lungesygdom:

1) Tobaksrygning (RR: 10-20 afhæng af forbrug + varighed)

2) Passiv rygning (RR: 1,3)

3) Luftforurening i form af forbrændingsprodukter (DK: trafik, brændove, RR:

1,3)

4) Radon (fra undergrund → 250-300 tilfælde f lungecancer)

Indeklima: Passiv rygning:

Eksponering:

Sidestrømsrøg: betydeligt højere indhold af toksiske stoffer.

Målemetoder: Nikotinekspoeningen bedømt ved plasma/urinværdier af nikotinmetabolitter. (Niveauet kan let svare til en ryger med lavt forbrug)

Helbredsrisici:

Fostre: Lavere fødselsvægt (5-10%), ↑ risiko for perinatal død, intrauterin væksthæmning. Evt. ↑ risiko for kræft (usikker dokumentation).

Børn: ↑ Risiko for bronkitis, asthma, senere nikotinafhængighed. ↑ Hyppighed af nedre luftvejssygdomme (RR = 1,5-3,5), ↓ lungefunktion.

Voksne: ↑ Risiko for død af lungekræft + hjertekarsygdom (RR= 1,2-1,3), provokation af asthmaanfald. Æstetiske + indeklimate relaterede gener: øjen-, luftvejsirritation, hovedpine, svimmelhed.