

Biomarkører for eksponering og effekt hos ansatte ved det danske flyvevåben

BIOJET-projektet

Forsøgsansvarlig:

Anne Thoustrup Saber

Deltagende institutioner:

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA), København

Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Det Finske Arbejdsmiljøinstitut (FIOH), Helsinki, Finland

Københavns Universitet (KU), København

1. Forsøgsprotokol

a) Formål

Flyvevåbnet udfører afsendelse og modtagelse af F-16 samt servicetilsyn og reparation af F-16 fly inde i en hangar. Personale som opholder sig i nærheden af opstartede fly og inde i hangar herunder flymekanikere, tankvognsoperatører og ammunitionsspecialister, udsættes potentielt for høje luftkoncentrationer af forbrændingspartikler og dampe fra brændstoffet. Dette kan føre til lungeeksponering ved indånding og hudeksponering ved håndtering af udstyr, som er kontamineret med sod og brændstof.

Formålet med dette biomoniteringsprojekt er at afklare 1) om arbejde omkring flyene og i hangaren fører til eksponering for partikler og tjærestoffer ved indånding af partikelforurenet luft og hudkontakt, og 2) om arbejdet er forbundet med øget forekomst af biomarkører for kræft og hjertekarsygdom.

Den potentielle helbredsrisiko vil blive undersøgt i et kontrolleret biomoniteringsprojekt, hvor vi måler på prøver fra to grupper af ansatte ved det danske flyvevåben Fighter Wing Skrydstrup (FWS). Den ene gruppe består af ansatte med høj partikeleksponering, hvilket er medarbejdere, som har deres daglige arbejdsgang i det flyoperative område og i hangaren. Dette drejer sig om flymekanikere/klarmeldere, tankvognsoperatører og ammunitionsspecialister. Den anden gruppe udsættes for lav partikeleksponering og består af ansatte med kontorarbejde som f.eks. elektronikmekanikere, jordudstyrsmekanikere, forsyningsspecialister og stabsmedarbejdere ved FWS.

Som mål for partikeleksponeringen for de "højt eksponerede" har vi tidligere målt partikeleksponeringsniveauer i forbindelse med opstartet fly, i hangaren. For at karakterisere partikeleksponeringen for de "lavt eksponerede" vil vi måle partikeleksponeringen en kontorbygning. Desuden måles niveauet af tjærestoffer på huden og i partikelkoncentrationen i indåndingszonen på repræsentative forsøgsdeltagere. Der undersøges biomarkører for intern dosis af tjærestoffer (PAH) i urin, biomarkører for DNA-skadende påvirkninger og biomarkører for inflammation og akutfaserespons målt på biologiske prøver indsamlet fra den højt og lavt eksponerede gruppe. Desuden måles deltagernes lungefunktion.

b) Litteraturgennemgang

Ved forbrænding af flybrændstof dannes ultrafine partikler. En nylig undersøgelse i Københavns Lufthavn viste ved måling på forpladsen i lufthavnen, at døgngennemsnittet over en 5-døgns periode viser 30.000 partikler/cm³ med en samlet PM_{2,5} masse på 0,030 mg/m³. Partikelmålingerne viser stor døgnvariation, med peak-niveauer på knapt 1.000.000 partikler/cm³. Størstedelen af partiklerne var i størrelsesintervallet 7-30 nm [1].

Der er meget begrænset viden om helbredseffekter forbundet med eksponering for flybrændstof og forbrændingspartikler fra flymotorer. I et spansk studie blev tre forskellige biomarkører for genotoksicitet (sister-chromatid exchanges (SCE), micronuclei (MN) og Cometassay) brugt til at analysere genetisk skade i perifere blodlymfocytter fra 39 ansatte fra Barcelona lufthavn, som blev udsat for lave niveauer af kulbrinter og jetbrændstofderivater [2]. Sammenlignet med kontrolgruppen, som bestod af 11 mænd, der

arbejdede på et nærliggende universitet i Barcelona, havde de lufthavnsansatte en lille men signifikant forøget stigning i genotoksicitet målt ved Comet-metoden. Derimod var der ikke øgede niveauer af SCE og MN i de perifere lymfocytter.

Luftforureningen på forpladsen i Københavns Lufthavn og i udstødningen fra jetmotor i FWS har et højere niveau af partikler i nanostørrelse sammenlignet med byluft selvom niveauet målt i masse er nogenlunde ens for Københavns Lufthavn og Åboulevarden [3]. Generelt giver udsættelse for nanopartikler større helbredseffekter pr masseenhed end større partikler, fordi de deponeres dybt nede i lungerne, hvorimod større partikler deponeres i de øvre luftveje. I de dybe luftveje fjernes deponerede partikler meget langsomt, og det giver anledning til langvarig deponering i lungen som igen giver langvarig inflammation, og igen kan forbindes med øget risiko for lungekræft og hjertekarsygdom.

Indånding af partikler og biomarkører for kræftisiko

Partikler kan virke DNA-skadende på to måder; dels ved en direkte DNA-skadende effekt af partiklerne, dels indirekte via det inflammatoriske respons, der bl.a. genererer oxidativt stress, som også er DNA-skadende. Hvis DNA-skadene ikke bliver repareret eller bliver fejlagtigt repareret, kan det føre til mutationer som igen øger risikoen for udvikling af kræft. Derfor kan DNA-skade og inflammation anvendes som biomarkører, der indikerer, om en given person fornyligt har været udsat for en eksponering, som potentielt kan medføre kræft.

Eksponeringsforsøg med mus og rotter har vist, at indånding af dieseludstødningspartikler eller rene kulparkler udløser både DNA-skader og et biologisk respons på tilstedeværelsen af partiklerne i lungen; et kombineret inflammatorisk og akutfaserespons [4-8]. Undersøgelser i forsøgsdyr har vist, at indånding af partikler som fx dieseludstødningspartikler og rene kulparkler giver DNA-skader i cellerne i lungeskyllevæske og lungerne [4, 7, 9]. Hos mennesker er udsættelse for luftforurening i en række studier forbundet med DNA skader i celler i blodet [10-12]. Dieseludstødningspartikler er klassificeret som kræftfremkaldende for mennesker af IARC (ref).

Indånding af partikler og biomarkører for risiko for hjertekarsygdom

Indånding af partikler udløser både et inflammatorisk respons og akutfaserespons i lungen [5-7, 13]. Det medfører dannelse af en række inflammatoriske signalstoffer (cytokiner) og akutfaseproteiner, som sendes ud i blodbanen. Begge respons er tids- og dosis-respons afhængige. Akutfaseresponsen er kroppens alarmrespons og udløses ved bakterieinfektion, virusinfektion, åbne knoglebrud mv. og er karakteriseret ved kraftigt (ca. 1000 fold) forøgede niveauer af akutfase proteiner i blodet - især C reaktivt protein (CRP) og Serum amyloid A (SAA) [14]. Inflammation i lungerne kan måles hos mennesker ved udånding af kvælstofoxid (NO) som frigives af cellerne, mens bronkiernes respons på inflammatoriske eller andre irritative stimuli i form af nedsat lungefunktion kan måles ved, hvor meget luft man kan puste ud i løbet af 1 sekund efter at have fyldt lungerne helt (FEV₁)

Der er evidens for, at akutfaseresponsen øger risikoen for hjertekarsygdom både i epidemiologiske studier og i mere mekanistiske studier med forsøgsdyr [6]. Selv små variationer i blodniveauer af akutfaseproteinerne CRP og SAA er associeret med forøget risiko for hjertekarsygdom i prospektive studier

[15]. Således var et 4 gange forøget basalniveau af SAA associeret med 3-fold øget risiko for hjertekarsygdom i et prospektivt studie [16].

Der er mange faktorer, der påvirker niveauet af akutfaseproteiner i blodet, herunder rygning, infektioner, forkølelse mv. Disse vil alle øge niveauerne af akutfaseproteiner. Derudover vil alkohol og brug af anti-inflammatorisk medicin (herunder hjertemagnyl og hovedpinepiller) hæmme akutfaseresponsen. Det er derfor vigtigt at tage højde for disse faktorer i et biomonitoreringsstudie, hvilket vi gør ved brug af spørgeskemaer.

Funktionen af blodkarrene er en anden vigtig virkningsmekanisme hjertesygdomme ved udsættelse for forurening. Især er karrenes evne til at udvide sig meget brugt til at vise effekter af udsættelse for partikler i både dyr og mennesker ligesom denne funktion er knyttet til risiko for senere hjertetilfælde [17, 18]. Evnen til karudvidelse i fingrene efter løsning af en hårdt oppustet blodtryksmanchet i 5 min på overarmen målt med EndoPAT2000 har vist sig at være nedsat i forhold til forurening med ultrafine partikler i udemiljøet og med fine partikler i soveværelset i et forsøg med filtrering af luften i hjemmet [19-21]. Hjerterytmevariabilitet er endnu en funktionel måling, der er knyttet både til risiko for hjertetilfælde og til udsættelse for luftforurening herunder fra trafik i København [22].

Hudkontakt og risiko for kræft

Jetbrændstoffet samt partikler dannet ved forbrænding af denne indeholder en række kræftfremkaldende stoffer, herunder tjærestoffer, som ved hudkontakt kan give DNA-skader i hud- og leverceller samt øget forekomst af mutationer i dyremodeller [23] og muligvis øget risiko for især hudkræft.

c) Metode

Det ønskes belyst, om personale ved FWS, som arbejder i det flyoperative område og i hangaren og derved eksponeres for partikler dannet ved forbrænding af flybrændstoffer, har en højere risiko for kræft og hjertekarsygdomme end kolleger fra FWS, som udsættes for lavere partikelkoncentrationer. Den potentielle helbredsrisiko ved udsættelsen for flybrændstof og forbrændingsprodukter heraf vil blive undersøgt i et kontrolleret biomonitoreringsforsøg med tværsnitsdesign, hvor vi måler på prøver fra en gruppe af henholdsvis høj- og lav partikeleksponerede ved FWS. Eftersom alle ansatte ved FWS hvert år skal gennemføre og bestå en fysisk test, kan grupperne antages at være sammenlignelige med hensyn til fysisk form. For at minimere udsættelse for tjærestof via kosten, vil vi bede deltagerne, om at afholde sig fra at spise grillmad i arbejdsugen, hvor målingen foregår.

- Der indsamles blod- og urinprøver én gang pr. deltager. Blod- og urinprøverne analyseres for biomarkører for intern dosis af tjærestoffer (PAH), biomarkører for DNA-skadende påvirkninger og biomarkører for inflammation og akutfaserespons målt på biologiske prøver indsamlet fra ansatte ved FWS. Desuden måles lungefunktion en enkelt gang pr. deltager. Som mål for partikeleksponering enfor kemiske stoffer fra omgivelserne, bærer deltagerne et silikonearmbånd i arbejdstiden i arbejdsugen før prøvetagning. Armbåndet vil efterfølgende blive analyseret for adsorberede kemiske stoffer i omgivelserne. Desuden måles partikeleksponeringsniveauer ved

Formateret: Listefsnit, Punkttegn + Niveau: 1 + Justeret: 0,63 cm + Indrykning: 1,27 cm

hjælp af en personbåren måler (DiscMini) i indåndingszonen på enkelte deltagere og på huden ved aftørring af tærestoffer fra huden.

Vi vil tage én blodprøve (hver bestående af 3 x 10 ml blod) fra hver af deltagerne. De tre rør tages umiddelbart efter hinanden på den samme dag. Indsamling af urin foregår ved at forsøgsdeltageren opsamlers en morgenurinprøve (ca. 100-250 ml) og medbringer denne på forsøgssdagen.

Blod- og urinprøver kodes og analyseres. Følgende analyser af interne biomarkører på de opsamlede prøver vil blive udført:

- Måling af akutfasemarkørerne C-reaktivt protein og Serum Amyloid A i plasma
- Måling af cytokinerne Interleukin-6 og Interleukin-8 i plasma
- VCAM og ICAM i plasma
- Måling af DNA- strengbrud i mononukleære blodceller
- Måling af micronuclei på retikulære blodceller
- Måling af en række metabolitter af tærestoffer i urin

Desuden måles der tærestoffer på hud og kemiske forbindelser i omgivelserne opsamlet på et silikonearmbånd.

Endothelial og hjerterytmeariabilitet måles ved ikke invasive teknikker, ved monitorering af karudvidelse i form af arteriel tonometri (Endo-PAT2000) ved løbende måling af volumen af pegefingrene efter 5 minutters blodtomhed i underarmen ved oppustet blodtryksmanchet på den ene arm, mens den anden hånds pegefinger er sammenligningsgrundlag. Basisamplituden i karrenes pulsation måles ligeledes. Målingerne foretages i slutningen af en dag efter 15 minutters hvile.

Lungefunktion måles med standard spirometer.

Desuden vil forsøgssdeltagerne blive bedt om at udfylde et spørgeskema i forbindelse med blodprøvetagningen.

d) Statistiske overvejelser

Antallet af forsøgsspersoner er baseret på en power-beregning af DNA strengbrud, som er et primært endepunkt for skade på arvematerialet. Det kræver en gruppestørrelse på 40 forsøgsspersoner i hver gruppe for at detektere en forskel på 25 % i niveauet af DNA strand breaks mellem grupperne (power = 80 % og en variationskoefficient på 40 %)[24]. På denne baggrund forventes en gruppestørrelse på omkring 50-60 i gruppen af hhv. høj- og laveeksponerede at være passende.

e) Forsøgsspersonerne

Inklusionskriterier: Ansatte ved FWS, som enten tilhører en "lav" eller en "høj" eksponeringsgruppe. De højt eksponerede omfatter flymekanikere/klarmeldere, tankvognsoperatører og ammunitionsspecialister. De lavt-eksponerede omfatter elektronikmekanikere, jordudstyrsmekanikere, forsyningsspecialister og stabssmedarbejdere. I alt ønskes inddraget op til 120 personer fordelt med ca. 60 personer på hver af de to

eksponeringsgrupper. Det forventes at de ansatte som udgangspunkt er sunde og raske. Følgende eksklusionskriterier vil blive benyttet: ryger, graviditet, misbruger af alkohol eller stoffer.

f) Bivirkninger, risici og ulemper

Deltagelse i undersøgelsen medfører ingen sundhedsrisiko for forsøgspersonerne, kun let ubehag i forbindelse med blodprøvetagning og lungefunktionsmålinger, støj- og pladsgener fra måleudstyr samt ulempe ved urinopsamling.

Blodprøvetagning kan indebære en minimal risiko for perforering af venen med deraf følgende risiko for blodudtrængning (hæmatom). Blodprøvetagning er ligeledes forbundet med en minimal risiko for ildebefindende (svimmelhed og evt. besvimelse) som følge af ubehag ved indgrebet.

Vi vil bede deltagerne, om at afholde sig fra at spise grillmad i arbejdsugen, hvor målingen foregår.

c) Forskningsbiobank

Alle deltagere, der giver tilsagn om at medvirke, vil få taget blodprøver og urinprøver. Materialet vil alene blive anvendt til forskning. Under undersøgelsen vil der, til bestemmelse af biomarkører, blive udtaget blodprøver og indsamlet urinprøver. Dette foregår én gang. Al prøveindsamling vil foregå ved FWS. Pr. gang vil der blive udtaget ca. 30 ml blod, som skal separeres i plasma og blodceller, og urinprøve opsamles i 250 ml plastflasker.

Blodprøvetagningen foretages af faguddannet personale og under overordnet lægeligt ansvar fra Arbejdsmedicinsk Afdeling (se ansøgningens punkt 8). De indsamlede blod (1 x 30 ml) og urin(1x 250ml) vil blive analyseret hurtigst muligt, men da nogle analyser er tidskrævende kan det vare til udgangen af 2019.

Der vil blive oprettet en forskningsbiobank af blod- og urinprøver fra deltagerne til brug for de analyser, der er beskrevet i projektet (indtil udgangen af 2019). Prøverne vil blive opbevaret i personhenfør form, og der er således mulighed for at senere tilbagevenden til den pågældende deltager, hvis vedkommende ønsker det. Én blodprøve per deltager vil blive sendt til det finske arbejdsmiljøinstitut FIOH med henblik på undersøgelse af micronuclei. Persondataloven vil blive overholdt. Materialet vil ikke kunne overdrages til andre myndigheder.

Efter udgangen af 2019 overføres prøverne til en biobank med slutdato 5 år senere (udgangen af 2024). Senest ved udgangen af 2024 vil prøverne blive destrueret. Formålet med biobanken er, at blod- og urinprøverne gemmes, således at yderligere markører for eksponering, DNA skade, inflammation og akutfaserespons og hjertekar-funktion end de, der er nævnt i denne ansøgning, efterfølgende kan analyseres.

g) Respekten for forsøgspersonernes fysiske og mentale integritet samt privatlivets fred

Oplysningerne om forsøgspersonen beskyttes efter lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven. Projektet er dækket af NFA's generelle anmeldelse til Datatilsynet (J.nr. 2015-57-0100).

Lov om behandling af personoplysninger vil blive overholdt.

h) Økonomiske forhold

Projektet er finansieret 1.6 mill kr fra Dansk Center for Nanosikkerhed II (NFA), som del af et underprojekt som undersøger effekter af ultrafine partikler i arbejdsmiljøet. Lungefunktionsanalysen vil blive finansieret af fondsmidler, som vil blive søgt af Bispebjerg Hospital, og micronucleus analysen vil blive finansieret af fondsmidler, som vil blive søgt af det finske arbejdsmiljøinstitut (FIOH). Københavns Universitet (KU) udlåner ENDOPAT udstyret til NFA og assisterer ved analysen af ENDOPAT målingerne. Såfremt der opnås yderligere økonomisk støtte til projektet end beskrevet ovenfor, vil videnskabsetisk komite og deltagerne modtage information herom.

Projektet er initieret af forskere fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Det finske arbejdsmiljøinstitut (FIOH), Bispebjerg Hospital og Københavns Universitet. Projektet gennemføres i tæt samarbejde med Fighter Wing Skrydstrup.

i) Vederlag eller andre ydelser til forsøgspersonerne

Der udbetales ikke noget vederlag til forsøgspersonerne.

j) Hvervning af deltagerne

Forsøgspersoner rekrutteres i samarbejde med FWS. FWS vil give de ansatte kendskab til projektet ved at rundsende annonceteksten i e-mail, trykke den i FWS medarbejderblad og sætte annoncen op steder, hvor mange medarbejdere færdes.

Samtidig med udlevering af invitationsmateriale udleveres det fortrykte tillæg "Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt" og folderen "Før du beslutter dig". Heraf fremgår, at deltageren har ret til betænkningstid før samtykke afgives, ligesom han/hun kan medbringe en bisidder ved informationsmødet.

Deltagerne vil blive inviteret til et informationsmøde, som foregår i et lokale ved FWS. Dette informationsmøde vil foregå ca. 8-10 uge-/måned før forsøget skal foregå. Til dette informationsmøde vil seniorforsker, cand.scient., ph.d. Anne Thoustrup Saber fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø eller en anden projektdeltager fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø eller ved Bispebjerg Hospital fremstille forskningsprojektet forståelig, uden brug af tekniske eller værdiladede vendinger. Det vil være tilstrækkelig tid til at, lytte til den mundtlige information og stille spørgsmål om forsøget. Det vil også være muligt at spørge ind til forsøget. Det er muligt at medbringe en bisidder til mødet. For de, der ønsker det, er det ligeledes muligt at bede om en personlig informationssamtale. Hvis forsøgspersonerne beslutter sig for at deltage i forsøget, vil vi bede dem om at underskrive en samtykkeerklæring efter dette informationsmøde. Det er muligt at få op til 5 dages betænkningstid. Deltageren kan inden for de efterfølgende 5 dage indsende den vedlagte samtykkeerklæring per brev i returkuverten (porto er betalt). Det er også muligt at aflevere samtykkeerklæringen på selve forsøgsdagen. De informeres om, at det er frivilligt at deltage.

Såfremt enkelte måtte være forhindrede i at deltage til informationsmødet, er der mulighed for deltagerne at modtage mundtlig information om forsøget via telefonen. Afgivelse af samtykke kan finde sted ved dette møde eller per brev. Deltageren vil få betænkningstid før de beslutter sig, om de vil underskrive samtykkeerklæringen.

k) Tilgængeligheden af oplysninger for forsøgspersoner

Forsøgspersonen er sikret adgang til at få flere oplysninger om projektet, fx i form af henvisning til Anne Thoustrup Saber. Forsøgsdeltagerne vil få en samlet skriftlig tilbagemelding på de samlede resultater fra hele projektet.

l) Offentliggørelse af forsøgsresultater

Der vil blive afholdt et formidlingsmøde for at formidle resultaterne af undersøgelse. Deltagere forventes at være repræsentanter for arbejdsgivere, arbejdstagere, myndigheder, relevante foreninger og arbejdsmiljøprofessionelle. Desuden vil der blive produceret faktaark og en populærvidenskabelig artikel. Forsøgets resultater vil desuden blive forsøgt publiceret i de bedst opnåelige internationale tidsskrifter med peer-review. Såvel positive, negative som ikke-konklusive resultater vil blive offentliggjort.

m) Videnskabsetisk redegørelse

Undersøgelsen anmeldes til Det regionale Videnskabsetiske Komité for Region Hovedstaden. Undersøgelsesdeltagerne modtager såvel skriftlig som mundtlig information og giver både skriftlig og mundtligt samtykke til at deltage. Ved udlevering af invitationsmateriale vedlægges det fortrykte tillæg "Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt" og folderen "Før du beslutter dig". Heraf fremgår, at deltageren har ret til betænkningstid før samtykke afgives, ligesom han/hun kan medbringe en bisidder ved informationssamtalen. Informationsmødet finder sted nogle uger til måneder før selve undersøgelsen. Deltageren vil få betænkningstid før samtykke. Hvis nogle af deltagerne ønsker mere betænkningstid kan samtykkeerklæringen sendes per brev i de efterfølgende 5 dage. Deltagerne oplyses endvidere om, at de til enhver tid kan trække sig ud af undersøgelsen. Deltagernes data beskyttes gennem hele projektets forløb. Blodprøverne og alle andre data vil blive lagret i overensstemmelse med eksisterende regler. Alle prøver og måledata kodes. Deltagelse i undersøgelsen medfører ingen sundhedsrisiko for forsøgspersonerne, kun let ubehag i forbindelse med blodprøvetagning og Endopat målinger, lungefunktionsmålinger, støj- og pladsgener fra måleudstyr samt ulempe ved urinopsamling.

Blodprøver tages af rutineret personale. Blodprøvetagning kan indebære en minimal risiko for perforering af venen med deraf følgende risiko for blodudtrædning (hæmatom). Blodprøvetagning er ligeledes forbundet med en minimal risiko for ildebefindende (svimmelhed og evt. besvimelse) som følge af ubehag ved indgrebet. Vi mener ikke, der opnås en viden ved deltagelse, som kan være problematisk for deltagerne. Hvis målingerne af markører for inflammation og akutfaserespons viser høje værdier, vil det typisk være udtryk for at deltageren har en infektion på prøvetagningstidspunktet. Eftersom vi først analyserer blodprøven måneder efter den er taget, er det ikke information, som deltageren skal agere på. Deltagerne kan få oplyst resultater fx fra blodprøver og lungefunktion, hvis de ønsker det. Deltagerne vil ikke blive orienteret om de individuelle resultater fra DNA-undersøgelserne, da disse resultater ikke har nogen diagnostisk prædiktiv værdi. De har primært forskningsmæssig værdi og er kun brugbare som et samlet resultat. Generelt vurderes, at de minimale risici og bivirkninger, der er ved at deltage, langt opvejes

af de forventelige fordele. Undersøgelsen kan føre forskningen et skridt videre i forhold til om udsættelse for forbrændingspartikler fra fly øger risikoen for kræft og/eller hjerte-kar-sygdomme. Dermed kan projektet fremover komme til gavn for ansatte i denne branche. Den enkelte deltager vil få en samlet tilbagemelding, når undersøgelsens resultater er opgjort.

n) Oplysning om erstatnings- eller godtgørelsesordninger

Prøvetagning fra forsøgspartagere foregår under lægeligt ansvar ved læge Niels Ebbehøj, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, som er deltager i projektet. Derved dækkes skader, der måtte blive påført forsøgspersoner i forbindelse med dette sundhedsvidenskabelige forskningsprojekt af Patientforsikringsordningen.

Referenceliste

- [1] L.&M.Force. Københavns Lufthavne A/S: Måling og karakterisering af partikler fra fly og kørende materiel i Københavns Lufthavn. 2014.
Ref Type: Report
- [2] M.Pitarque, A.Creus, R.Marcos, J.A.Hughes, D.Anderson. Examination of various biomarkers measuring genotoxic endpoints from Barcelona airport personnel, *Mutat. Res.* 440 (1999) 195-204.
- [3] T.Ellermann, A.Massling, P.Løfstrøm, M.Winther, J.Nøjgaard, M.Ketzel. Undersøgelse af luftforureningen på forpladsen i Københavns Lufthavn Kastrup i relation til arbejdsmiljø. nr. 5. 2011. Aarhus Universitet, DCE- Nationalt Center for Miljø og Energi.
Ref Type: Report
- [4] A.T.Saber, J.Bornholdt, M.Dybdahl, A.K.Sharma, S.Loft, U.Vogel, H.Wallin. Tumor necrosis factor is not required for particle-induced genotoxicity and pulmonary inflammation, *Arch Toxicol* 79 (2005) 177-182.
- [5] A.T.Saber, J.S.Lamson, N.R.Jacobsen, G.Ravn-Haren, K.S.Hougaard, A.N.Nyendi, P.Wahlberg, A.M.Madsen, P.Jackson, H.Wallin, U.Vogel. Particle-induced pulmonary acute phase response correlates with neutrophil influx linking inhaled particles and cardiovascular risk, *PLoS. One.* 8 (2013) e69020.
- [6] A.T.Saber, N.R.Jacobsen, P.Jackson, S.S.Poulsen, Z.O.Kyjevskaja, S.Halappanavar, C.L.Yauk, Wallin H., Vogel U. Particle-induced pulmonary acute phase response may be the causal link between particle inhalation and cardiovascular disease, *WIREs Nanomed Nanobiotechnol* doi: 10.1002/wnan.1279 (2014).
- [7] J.A.Bourdon, A.T.Saber, N.R.Jacobsen, K.A.Jensen, A.M.Madsen, J.S.Lamson, H.Wallin, P.Møller, S.Loft, C.L.Yauk, U.B.Vogel. Carbon Black Nanoparticle Instillation Induces Sustained Inflammation and Genotoxicity in Mouse Lung and Liver, *Part Fibre Toxicol.* 9 (2012) 5.
- [8] M.Dybdahl, L.Risom, J.Bornholdt, H.Autrup, S.Loft, H.Wallin. Inflammatory and genotoxic effects of diesel particles in vitro and in vivo, *Mutat Res* 562 (2004) 119-131.
- [9] L.Risom, M.Dybdahl, J.Bornholdt, U.Vogel, H.Wallin, P.Møller, S.Loft. Oxidative DNA damage and defence gene expression in the mouse lung after short-term exposure to diesel exhaust particles by inhalation, *Carcinogenesis* 24 (2003) 1847-1852.
- [10] P.Møller, P.H.Danielsen, D.G.Karottki, K.Jantzen, M.Roursgaard, H.Klingberg, D.M.Jensen, D.V.Christophersen, J.G.Hemmingsen, Y.Cao, S.Loft. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles, *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 762 (2014) 133-166.
- [11] C.A.Demetriou, O.Raaschou-Nielsen, S.Loft, P.Møller, R.Vermeulen, D.Palli, M.Chadeau-Hyam, W.W.Xun, P.Vineis. Biomarkers of ambient air pollution and lung cancer: a systematic review, *Occup. Environ Med.* 69 (2012) 619-627.
- [12] P.Møller, S.Loft. Oxidative damage to DNA and lipids as biomarkers of exposure to air pollution, *Environ Health Perspect* 118 (2010) 1126-1136.

- [13] J.A.Bourdon, S.Halappanavar, A.T.Saber, N.R.Jacobsen, A.Williams, H.Wallin, U.Vogel, C.L.Yauk. Hepatic and pulmonary toxicogenomic profiles in mice intratracheally instilled with carbon black nanoparticles reveal pulmonary inflammation, acute phase response, and alterations in lipid homeostasis, *Toxicol. Sci.* 127 (2012) 474-484.
- [14] C.Gabay, I.Kushner. Mechanisms of disease: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *New England Journal of Medicine* 340 (1999) 448-454.
- [15] P.M.Ridker, C.H.Hennekens, J.E.Buring, N.Rifai. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women, *N. Engl. J. Med.* 342 (2000) 836-843.
- [16] H.H.Hegener, K.A.Diehl, T.Kurth, J.M.Gaziano, P.M.Ridker, R.Y.Zee. Polymorphisms of prostaglandin-endoperoxide synthase 2 gene, and prostaglandin-E receptor 2 gene, C-reactive protein concentrations and risk of atherothrombosis: a nested case-control approach, *J Thromb. Haemost.* 4 (2006) 1718-1722.
- [17] P.Møller, L.Mikkelsen, L.K.Vesterdal, J.K.Folkmann, L.Forchhammer, M.Roursgaard, P.H.Danielsen, S.Loft. Hazard identification of particulate matter on vasomotor dysfunction and progression of atherosclerosis, *Crit Rev. Toxicol.* 41 (2011) 339-368.
- [18] R.Rubinshtein, J.T.Kuvin, M.Soffler, R.J.Lennon, S.Lavi, R.E.Nelson, G.M.Pumper, L.O.Lerman, A.Lerman. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events, *Eur. Heart J.* 31 (2010) 1142-1148.
- [19] D.G.Karottki, G.Beko, G.Clausen, A.M.Madsen, Z.J.Andersen, A.Massling, M.Ketzel, T.Ellermann, R.Lund, T.Sigsgaard, P.Møller, S.Loft. Cardiovascular and lung function in relation to outdoor and indoor exposure to fine and ultrafine particulate matter in middle-aged subjects, *Environ Int.* 73 (2014) 372-381.
- [20] D.G.Karottki, M.Spilak, M.Frederiksen, L.Gunnarsen, E.V.Brauner, B.Kolarik, Z.J.Andersen, T.Sigsgaard, L.Barregard, B.Strandberg, G.Sallsten, P.Møller, S.Loft. An indoor air filtration study in homes of elderly: cardiovascular and respiratory effects of exposure to particulate matter, *Environ Health* 12 (2013) 116.
- [21] Y.Olsen, D.G.Karottki, D.M.Jensen, G.Beko, B.U.Kjeldsen, G.Clausen, L.G.Hersoug, G.J.Holst, A.Wierzbicka, T.Sigsgaard, A.Linneberg, P.Møller, S.Loft. Vascular and lung function related to ultrafine and fine particles exposure assessed by personal and indoor monitoring: a cross-sectional study, *Environ Health* 13 (2014) 112.
- [22] J.G.Hemmingsen, J.Rissler, J.Lykkefeldt, G.Sallsten, J.Kristiansen, P.Møller, S.Loft. Controlled exposure to particulate matter from urban street air is associated with decreased vasodilation and heart rate variability in overweight and older adults. *Part Fibre Toxicol.*, in press . 2015.
Ref Type: In Press
- [23] N.Thein, P.Møller, H.Amtoft, U.Vogel, B.Korsholm, H.Autrup, H.Wallin. A strong genotoxic effect in mouse skin of a single painting of coal tar in hairless mice and in MutaMouse, *Mutat Res* 468 (2000) 117-124.
- [24] R.W.Godschalk, C.Ersson, M.Stepnik, M.Ferlinska, J.Palus, J.P.Teixeira, S.Costa, G.D.Jones, J.A.Higgins, J.Kain, L.Møller, L.Forchhammer, S.Loft, Y.Lorenzo, A.R.Collins, F.J.van Schooten, B.Laffon, V.Valdiglesias, M.Cooke, V.Mistry, M.Karbaschi, D.H.Phillips, O.Sozeri, M.N.Routledge, K.Nelson-

Smith, P.Riso, M.Porrini, C.A.Lopez de, A.Azqueta, G.Matullo, A.Allione, P.Moller. Variation of DNA damage levels in peripheral blood mononuclear cells isolated in different laboratories, Mutagenesis 29 (2014) 241-249.