

*Studie av förstföderskor*

# Organiska miljögifter hos gravida och ammande

- Del I Serumnivåer

av Anders Glynn, Marie Aune, Per Ola Darnerud, Samuel Atuma,  
Sven Cnattingius, Rickard Bjerselius, Wulf Becker och Ylva Lind



LIVSMEDELS  
VERKET

NATIONAL FOOD  
ADMINISTRATION, Sweden

*Studie av förstföderskor*  
**Organiska miljögifter hos gravida  
och ammande**

**Del 1: Serumnivåer**

*av Anders Glynn<sup>1</sup>, Marie Aune<sup>2</sup>, Per Ola Darnerud<sup>1</sup>, Samuel Atuma<sup>2</sup>,  
Sven Cnattingius<sup>3</sup>, Rickard Bjerselius<sup>1</sup>, Wulf Becker<sup>4</sup>, Ylva Lind<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Toxikologiska enheten, FOU-avdelningen, Livsmedelsverket, Box 622, 751 26 Uppsala

<sup>2</sup>Kemiska enheten 2, FOU-avdelningen, Livsmedelsverket

<sup>3</sup>Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm

<sup>4</sup>Avdelningen för information och nutrition, Livsmedelsverket

Projektet har stöttats av en referensgrupp bestående av följande personer:

Hans-Olov Adami, professor i cancertepidemiologi, Karolinska institutet

Åke Bruce, professor, Livsmedelsverket

Lars Hagmar, professor i miljömedicin, Lunds universitet

Annika Hanberg, docent i toxikologi, Karolinska institutet

Stuart Slorach, professor, Livsmedelsverket

Reggie Vaz, fil. dr., Livsmedelsverket

## Innehållsförteckning

Sammanfattning .....	5
Inledning .....	8
Maten och POPs .....	8
Negativa effekter på barn? .....	8
Revision av kostråd – nytt projekt .....	9
Material och metoder .....	11
Rekrytering av förstfödorskor .....	11
Provtagningar .....	11
Enkäter .....	14
Intagsberäkningar .....	14
Kemiska analyser .....	19
Statistisk analys .....	19
Resultat .....	24
Kostvanor .....	24
Intag av POPs från livsmedel .....	24
Halter av POP i serum under sen graviditet .....	27
Korrelationer mellan olika POPs i serum .....	28
Samband mellan serumhalter och livsstilsfaktorer .....	30
Samband mellan kostvanor året kvinnorna blev gravida och serumhalter .....	33
Samband mellan serumhalter och beräknat intag av POPs .....	36
Bortfallsanalys .....	38
Jämförelser av PCB-halter i serum/plasma .....	40
Jämförelser av HCB-, $\beta$ -HCH- och p,p'-DDE-halter i serum/plasma .....	41
Diskussion .....	41
Samband mellan serumnivåer och kvinnornas ålder .....	42
Provtagningsår .....	43
Kvinnornas ursprung .....	43

BMI innan graviditeten och viktförändring under graviditeten .....	44
Amning under kvinnornas tidiga uppväxt .....	45
Utbildning, rökning och alkoholkonsumtion.....	45
Uppväxt i fritids-/yrkesfiskarfamilj eller på ostkusten samt boende i ostkustområdet.....	46
Kostvanor .....	46
Kostvanor och intag av PCB, p,p'-DDE och dioxin-lika POPs .....	49
Bortfallsanalys.....	51
Jämförelser av POP-halter i serum/plasma.....	52
Risker.....	53
Slutsatser.....	56
Tack till.....	56
Referenser.....	57
Bilaga 1-4	

## Sammanfattning

Livsmedelsverket har sedan 80-talet gett råd gällande konsumtion av fet fisk från Östersjön, Bottniska viken, Vänern och Vättern, eftersom denna typ av fisk innehåller förhöjda halter av miljöföroreningar, såsom polyklorerade bifenyler (PCB), dioxiner (polyklorerade dibenzo-*p*-dioxiner, PCDD; polyklorerade dibenzofuraner, PCDF) och DDT. Syftet med råden är att ge konsumenterna information om vilka konsumtionsnivåer som är säkra vid långvarig konsumtion. Råden riktar sig både till dem som fiskar själva och dem som köper sin fisk i butik eller på restaurang. Som ett underlag till framtida revideringar av råden startade Livsmedelsverket 1996 ett projekt där gravida och ammande kvinnors kroppsbelastning av de fettlösliga och svårnedbrytbara miljöföroreningarna studeras. Syftet med projektet är att få en bättre bild av fostrets och det ammade spädbarnets exponering, eftersom människan är mest känslig för negativa effekter av ämnena under dessa tidiga stadier i livet.

I denna rapport redovisas resultaten gällande gravida förstföderskors blodserumhalter av PCBer och klorerade bekämpningsmedel, eller metaboliter av dessa, såsom hexaklorbensen (HCB),  $\beta$ -hexaklorcyklohexan (-HCH), *trans*-nonaklor, oxy-klordan, och DDT-föreningarna *p,p'*-DDT och *p,p'*-DDE. Halterna av dessa ämnen, som på engelska kallas "persistent organic pollutants" (POPs), undersöktes i serum under sen graviditet bland 323 förstföderskor från Uppsala län mellan 1996-99. Eventuella samband mellan serumhalter och olika livstilsfaktorer och medicinska faktorer studerades, för att få ett grepp om vilka faktorer som påverkar kroppsbelastningen av POPs under graviditeten. Kvinnornas kostvanorna undersöktes med hjälp av en kostenkät som kvinnorna själva svarade på, och eventuella samband mellan kostvanor och serumhalter studerades. Dioxiner analyserades ej i serum av både ekonomiska och praktiska skäl. Dioxinerna ingår dock i den del av rapporten som handlar om intag av POPs från livsmedel.

Medianhalterna av PCB hos förstföderskorna låg något lägre än de genomsnittliga nivåer som uppmätts hos gravida i populationer där effekter på barns utveckling och immunförsvar antytts. Den stora individuella spridningen i halter innebar dock att vissa kvinnor hade halter som överlappade de halter som uppmätts i riskpopulationer. Serumhalterna av PCBer sjönk under perioden 1996-99. Många kvinnor som rekryterades i slutet av studieperioden hade alltså större säkerhetsmarginaler till nivåer där negativa effekter misstänks kunna uppkomma, än kvinnor som rekryterades i början av studien. Medianhalterna av klorerade bekämpningsmedel/metaboliter var låga i förhållande till de nivåer som uppmätts i länder med hög användning av bekämpningsmedlen. Även i detta fall sjunker halterna fortfarande bland gravida i Sverige.

Serumnivåerna varierade kraftigt med kvinnornas ålder, och denna variation kan till viss del förklaras med att äldre kvinnor har haft längre tid på sig än yngre kvinnor att ackumulera föroreningarna i kroppen innan graviditet. Åldersvariationen i halt berodde troligen också på att äldre kvinnor exponerats för högre

nivåer av POPs i bland annat kosten än yngre kvinnor, eftersom halterna av POPs var högre i miljön när de äldre kvinnorna växte upp. De minskande nivåerna av de studerade föreningarna i miljön kan också förklara de sjunkande halterna av POPs i serum, som vi fann bland förstföderna under studieperioden 1996-99. Tidigare studier från Uppsala och Stockholm har visat att kroppsbelastningen av PCB och vissa klorerade bekämpningsmedel sjunkit sedan 1970-talet, och de nya resultaten från Uppsala-området visar att denna nedåtgående trend fortsatt under slutet av 1990-talet.

Kvinnor som var födda i utomnordiska länder hade i många fall högre kroppsbelastningar av  $\beta$ -HCH och  $p,p'$ -DDE än kvinnor födda i nordiska länder. Det är svårt att dra några generella slutsatser om orsakerna till dessa fynd eftersom det var få kvinnor som var födda i utomnordiska länder. Kvinnorna representerade också många olika ursprungsländer. En viktig faktor kan dock vara att de utomnordiska kvinnorna ofta vuxit upp i länder med mycket högre användning av DDT och tekniska blandningar av HCH. Nivån av PCB var dock något lägre bland dessa kvinnor, troligen beroende på att användningen av PCB ofta varit lägre i länder med mindre grad av industrialisering än i de nordiska länderna.

Kvinnornas vikt/längdförhållande (body mass index, BMI) innan graviditet och viktförändring under graviditet tycktes också påverka serumnivåerna av PCB, HCB (ej BMI) och *trans*-nonaklor. Detta beror troligen på att både kortsiktiga och mer långsiktiga viktförändringar, som skedde innan provtagningen i sen graviditet, orsakade utspädning (viktuppgång) eller koncentrerings (viktning) av de fettlösliga föreningarna i blodfett och övriga kroppsfeiter.

Förvånande nog fann vi ett statistiskt signifikant positivt samband mellan hur länge kvinnorna själva ammat under sin spädbarnsperiod och serumnivåer av vissa PCB-föreningar och  $p,p'$ -DDE. Exponeringen under amningsperioden tidigt i kvinnornas liv var alltså så hög att det fortfarande fanns rester kvar i kroppen efter 20-40 år.

Kostvanor undersöktes med en kostenkät, där kvinnorna svarade på hur ofta de åt olika livsmedel under året de blev gravida, och under tonårsperioden då de gick i årskurs 7. Kvinnor som uppgav en hög konsumtion av fet fisk, framför allt fet östersjöfisk såsom strömming och östersjölox, under året de blev gravida hade lite högre kroppsbelastningar av vissa PCB föreningar och *trans*-nonaklor än kvinnor som uppgav att de åt mycket lite eller inte alls av denna typ av fisk. Sambanden blev mer entydiga när kostvanorna från tonårstiden studerades, eftersom kroppsbelastningen av flera PCB kongener, *trans*-nonaklor och  $p,p'$ -DDE ökade med ökad konsumtion av fet fisk i allmänhet och fet östersjöfisk i synnerhet. I övrigt fann vi inga entydiga samband mellan kvinnornas livsmedelskonsumtion och serumnivåer av miljöföreningarna. Det är alltså viktigt att ha information om kostvanor under en längre period innan graviditeten för att få en rättvisande bild av kostens betydelse för kroppsbelastningen av POPs under graviditeten.

Förstfödernas intag av PCB, dioxiner och *p,p'*-DDE från livsmedel året de blev gravida beräknades utifrån kostenkätssvaren och uppmätta POP-halter i livsmedlen. Medianintaget av dioxiner och dioxin-liknande PCBer låg under det dagliga intaget som EUs vetenskapliga experter anser vara säkert för konsumenten (tolerabelt dagligt intag, TDI). Vissa kvinnor (cirka 5 %) med hög konsumtion av fet fisk, i synnerhet fet östersjöfisk, hade dock ett intag som var högre än TDI, vilket visar att halterna av dioxiner och dioxin-liknande PCBer i vissa livsmedel fortfarande är för höga. Cirka 60 % av kvinnorna som låg över TDI uppgav en konsumtion av fet östersjöfisk som var högre än 1 gång per månad, vilket är den maximala konsumtion som Livsmedelsverket för närvarande rekommenderar till flickor och kvinnor i barnafödande ålder. Övriga kvinnor som låg över TDI hade generellt en högre konsumtion av annan fet fisk, som också är livsmedel med relativt höga POP-halter. Resultaten visar att kvinnor som inte följer Livsmedelsverkets kostråd i många fall skulle sänka sitt intag under TDI om de minskade sin konsumtion av fet östersjöfisk. De flesta kvinnorna hade dock en konsumtion av fet östersjöfisk som låg under Livsmedelsverkets råd.

Kunskaperna om risker förknippade med icke-dioxin-liknande PCBer är osäkra och det går inte att direkt knyta kvinnornas intag till ett TDI. Intagsberäkningen tyder dock på att de flesta kvinnorna har ett intag som ligger under den nivå som en expertgrupp under WHO har föreslagit som säker (gäller en teknisk PCB-blandning). Alla kvinnor låg klart under WHO:s TDI för *p,p'*-DDE.

Resultaten från studien visar att samhället måste fortsätta ansträngningarna att identifiera och eliminera källor för POP-förorening av miljön, så att halterna hos gravida kvinnor och i mat i framtiden med goda marginaler understiger risknivåerna. Studien pekar också på att exponeringen under barndomen och tonårsperioden har betydelse för hur hög kroppsbelastningen av POPs under graviditeten blir.

## Inledning

Många organiska gifter har ansamlats i miljön p.g.a. ämnenas fettlöslighet och svårnedbrytbarhet. Bland dessa miljögifter finns klorerade och bromerade föreningar, såsom industrikemikalierna polyklorerade bifenyler (PCB), klorerade bekämpningsmedel (DDT, hexaklorbensen, klordaner m fl) och bromerade flamskyddsmedel. På engelska kallas dessa ämnen ”persistent organic pollutants”, fortsättningsvis förkortade POPs. Dessa kemikalier har avsiktligt producerats för att användas på olika sätt i samhället. Dioxiner (polyklorerade dibenzo-*p*-dioxiner, PCDD, polyklorerade dibenzofuraner, PCDF) har inte avsiktligt producerats utan bildas som föroreningar i vissa kemiska processer och vid höga temperaturer vid till exempel förbränning. Många POPs har sedan länge misstänkts orsaka negativa hälsoeffekter på människor vid höga exponeringar (1-3).

### Maten och POPs

Födan är central när det gäller människors exponering för POPs. Man räknar till exempel med att den största delen av vår exponering för PCB kommer från födan (4), och man kan på goda grunder anta att detsamma gäller för många andra POPs. En viktig orsak till det höga bidraget från maten är att tillverkning och användning av många POPs är förbjuden i Sverige sedan årtionden tillbaka (5), vilket drastiskt minskat betydelsen av yrkesexponering och exponering från produkter innehållande POPs. Halterna av många av substanserna har också sjunkit i miljön och i livsmedel sedan 70-talet, både i Sverige och utomlands (6-9). För andra ”nyare” kemikalier som fortfarande används av industrin kan tidstrenderna dock vara annorlunda, så som i fallet med vissa bromerade flamskyddsmedel där halterna i bröstmjölk ökat under åren 1972-1997 (7). För dioxiner tyder tidstrendsdata från strömning på att en tidigare minskning har avstannat under 1990-talet i östersjöområdet (10).

För att skydda de svenska konsumenterna mot för höga intag av främst PCB och dioxiner från livsmedel har Livsmedelsverket under många år utfärdat kostråd gällande fisk som kan innehålla förhöjda halter av föroreningarna (11, 12). Huvudmålet med kostråden är att skydda konsumenterna under den mest känsliga perioden i livet, nämligen foster- och spädbarnstiden. För att reducera bioackumuleringen av POPs fram till perioden då kvinnor kan tänkas bli gravida, har särskilda kostråd utarbetats, som riktar sig till flickor och kvinnor i barnafödande ålder (11, 12)

### Negativa effekter på barn?

Samtidigt som halterna av många POPs sjunkit i miljön och livsmedel, har toxikologiska studier antytt hälsoeffekter på lägre nivåer än tidigare. Världshälsoorganisationen (WHO) har sänkt sin rekommendation om provisoriskt tolerabelt



månadsintag (TMI) för dioxiner och dioxin-lika PCBer från 300 pg TEQ/kg kroppsvikt till 70 pg/kg kroppsvikt, motsvarande ett långsiktigt genomsnittligt dagligt intag (TDI) på cirka 2 pg TEQ/kg kroppsvikt (13) (för förklaring av förkortningen TEQ se Intagsberäkningar under Material och metoder). Även EUs vetenskapliga expertkommitté för livsmedel (SCF) har föreslagit ett TDI för dioxiner och dioxin-lika PCBer på 2 pg TEQ/kg kroppsvikt (14).

Epidemiologiska studier på befolkning från Taiwan, som förgiftats av PCB och dioxiner efter konsumtion av förorenad risolja, har visat att hög exponering för PCB och dioxiner under fosterstadiet försenar barnens utveckling efter födseln när det gäller till exempel minne, motorik, intelligens, mm (15, 16). Liknande, men mycket mer svårupptäckta, effekter har antytts vid förhöjda bakgrundsexponeringar i bland annat USA och Holland (2, 3, 17). Andra effekter som förknippats med PCB och/eller dioxinexponering är sänkt födelsevikt, förändrade nivåer av sköldkörtelhormoner, samt negativ påverkan på immunförsvaret (2, 3, 17-20). Orsaksambanden mellan bakgrundsexponering för POPs och observerade hälsoeffekter är dock inte helt klarlagda, på grund av osäkerheter i uppläggnings- och utförandet av de epidemiologiska studierna (4, 13, 21). Liknande effekter i djurstudier stöder dock ett orsakssamband (3, 17).

### **Revision av kostråd – nytt projekt**

Den senaste stora uppdateringen av det vetenskapliga underlaget för Livsmedelsverkets kostråd gällande förorenad fet fisk från Bottniska viken, Östersjön, Vänern och Vättern skedde 1995 (11, 12). Revisionen av det vetenskapliga underlaget ledde till mer restriktiva råd till flickor och kvinnor i barnafödande ålder, jämfört med övriga konsumentgrupper. De nya kostråden grundade sig i första hand på data gällande PCB och dioxiner.

Vid kostrådsrevisionen framkom vissa brister i bakgrundmaterialet, framför allt gällande den aktuella kroppsbelastningen av POPs hos gravida och ammande kvinnor i Sverige. Kunskapen om aktuell kroppsbelastning (serumnivåer under graviditet och halter i bröstmjolk) är viktig eftersom den ger ett bra mått på fostrets och spädbarnets exponering (22, 23). Kunskaperna om kostvanornas betydelse för kroppsbelastningen hos gravida och ammande kvinnor i Sverige befanns också vara bristfällig. Det rådde också stor osäkerhet om den dåvarande exponeringsnivån av POPs innebar en hälsorisk för Sveriges befolkning, och särskilt för foster och spädbarn. För att komplettera och förbättra kunskaperna om gravida svenska kvinnors kroppsbelastning av POPs, startade Livsmedelsverket 1996, i samarbete med Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik på Karolinska institutet, Stockholm, ett projekt där följande aktiviteter ingick:

- A. Kvantifiering av kroppsbelastningen (halter i blod och bröstmjolk) av POPs hos gravida och ammande kvinnor i Sverige (medelbelastning och spridning)
- B. Analys av korrelationen mellan blodhalter och bröstmjolkshalter av POPs.

- C. Analys av sambandet mellan intag av POPs via livsmedel och kroppsbelastning av föreningarna.
- D. Undersökning av samband mellan exponering för POPs under fosterstadiet och/eller amning och förändringar av biomarkörer för sköldkörtelns och immunförsvarets funktion.

Denna första rapport omfattar de delar av punkterna A och C där serumhalter av POPs används som mått på kvinnornas kroppsbelastning.

## Material och metoder

### Rekrytering av förstföderskor

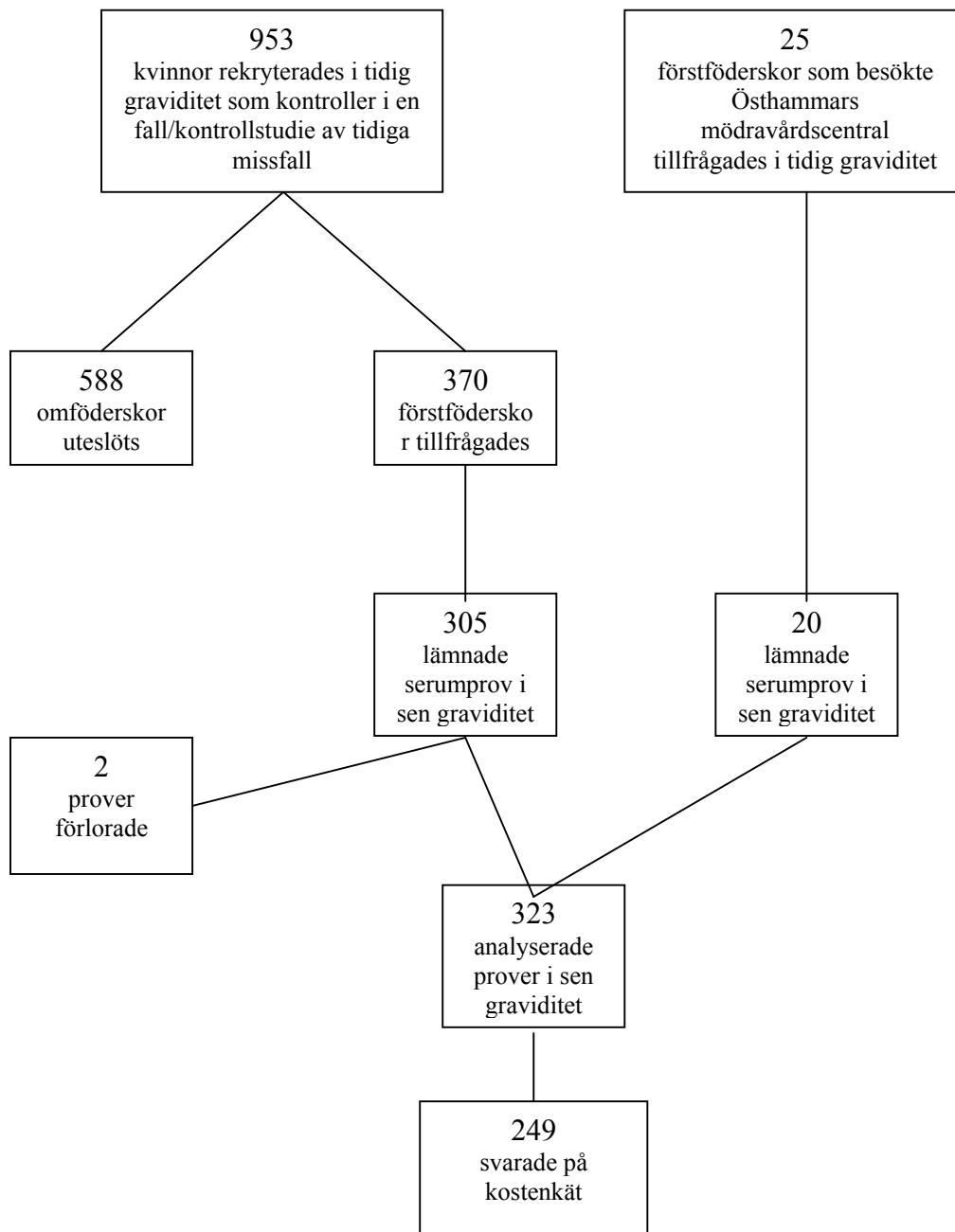
Etiskt godkännande av studien erhöles från forskningsetikkommittén vid medicinska fakulteten, Uppsala universitet (dnr 96114).

**Uppsala län.** Från januari 1996 till mars 1999 rekryterades gravida kvinnor i Uppsala län (utom Älvkarleby kommun) som kontroller i en fall-kontrollstudie gällande riskfaktorer för tidiga missfall (24). Kontrollkvinnorna rekryterades främst från mödravårdscentralerna i Uppsala län och matchades till deltagande kvinnor som fått tidiga missfall (v 6-12 under graviditeten). Matchningen gjordes för graviditetslängd (fulla veckor) och bostadskommun. Av de 1 037 kvinnor som tillfrågades att delta som kontroller tackade 953 ja till att medverka (92 %) (figur 1). Förstföderskor från denna grupp (n = 370) tillfrågades i sen graviditet om de ville ställa upp i en studie av miljöföroreningar hos gravida och ammande kvinnor (se bilaga 1). Förstföderskor valdes för att de ännu inte ammat: amning är den viktigaste elimineringsvägen för POPs hos kvinnor (25, 26), och därigenom en faktor som har stor betydelse för kvinnornas kroppsbelastning av POPs. Av de tillfrågade 370 kvinnorna tackade 305 kvinnor ja till att delta i studien och lämna blodprov i sen graviditet (82 %). Av dessa var 16 kvinnor födda i utomnordiska länder (tabell 1).

**Kustnära områden.** I en kompletterande rekrytering av förstföderskor bosatta i den kustnära delen av Uppsala län (Tierps och Östhammars kommun), tillfrågades under perioden november 1997-november 1998 alla förstföderskor vid Östhammars mödravårdscentral om deltagande i studien (bilaga 2). Avsikten med denna rekrytering var att öka antalet kvinnor med hög konsumtion av fet ostkustfisk. Av de tillfrågade 25 kvinnorna, som ej redan deltog som kontroller i den ovan nämnda fall-kontrollstudien, tackade 20 st (80 %) ja till att delta i studien och lämna blodprov i sen graviditet (figur 1). Ytterligare 17 kvinnor från missfallsstudien klassificerades som boende i det kustnära området, baserat på uppgiven bostadsadress. Totalt deltog alltså 37 kvinnor från det kustnära området (tabell 1).

### Provtagningar

Kvinnorna som rekryterats från Uppsala län och Östhammar (323 st) lämnade blodprov i sen graviditet (v 32-34). För provtagningsprocedur se bilaga 3. Efter förlossningen kontaktades mödrarna igen av en barnmorska och tillfrågades om de fortfarande var villiga att lämna prover. Proceduren för dessa provtagningar och dess resultat kommer att redovisas i en senare rapport.



**Figur 1.** Flödeschema över rekrytering och provtagning.

**Tabell 1. Basdata för de deltagande kvinnorna.**

Grupp	Variabel	Medel (SD)	Median (range)	5/95 <sup>b</sup>	N	
Alla	Ålder (år)	28 (4)	28 (18-41)	22/35	323	
Uppsala	vid provtagning	28 (4)	28 (18-41)	22/35	270	
Kustnära	i sen graviditet	26 (3)	25 (20-34)	22/32	37	
Utomnordiska		28 (4)	29 (22-35)	22/34	16	
Förstföd (96-99) <sup>a</sup>		27 (5)	(12-51)		147041	
Alla	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,1 (3,7)	22,2 (16,6-43,6)	19,1/30,2	315	
Uppsala	innan graviditet	23,2 (3,7)	22,4 (16,6-43,6)	19,1/30,4	263	
Kustnära		23,7 (3,8)	23,6 (18,3-36,0)	19,2/29,0	37	
Utomnordiska		21,2 (2,5)	20,7 (18,7-27,3)	18,7/26,4	15	
Förstföd (96-99) <sup>a</sup>		23,7 (3,9)	(13,2-69,9)		123627	
Alla	Viktförändring	0,61 (0,25)	0,62 (-0,06-1,42)	0,19/1,03	294	
Uppsala	% per vecka	0,60 (0,25)	0,60 (-0,06-1,24)	0,19/1,03	251	
Kustnära	under graviditeten	0,63 (0,22)	0,62 (0,20-1,35)	0,36/0,90	27	
Utomnordiska		0,68 (0,31)	0,68 (0,18-1,42)	0,29/1,21	16	
Alla	Ammade under	4 (3)	3 (0-18)	0/9	170	
Uppsala	spädbarnsperioden	4 (3)	3 (0-18)	0/9	150	
Kustnära	(månader)	4 (3)	3 (1-9)	1/8	20	
		<b>Aldrig</b>	<b>Slutat innan grav</b>	<b>Under grav</b>	<b>N</b>	
Alla	Rökning	63	17	20	321	
Uppsala	(%)	63	17	20	268	
Kustnära		70	11	19	37	
Utomnordiska		69	19	12	16	
Alla	Alkohol		83	17	323	
Uppsala	(%)		81	19	270	
Kustnära			87	13	37	
Utomnordiska			100	0	16	
			<b>Nej</b>	<b>Ja</b>	<b>N</b>	
Alla	Uppvuxen i fiskare/		88	12	213	
Uppsala	fritidsfiskarefamilj		85	15	194	
Kustnära	(%)		83	17	29	
Alla	Uppvuxen på ost-		75	25	223	
Uppsala	kusten minst 5 år		80	20	193	
Kustnära	(%)		40	60	30	
		<b>≤11 år</b>	<b>12-13 år</b>	<b>14-16 år</b>	<b>&gt;16 år</b>	<b>N</b>
Alla	Utbildning	28	21	25	25	323
Uppsala	(%)	29	20	25	27	270
Kustnära		24	32	32	11	37
Utomnordiska		19	25	19	38	16

<sup>a</sup>Förstfödernaskor i Sverige 1996-99 (27).

<sup>b</sup>percentiler.

## Enkäter

Alla kvinnor som rekryterats från missfallsstudien och i Östhammar besvarade detaljerade enkäter om livsstilsfaktorer, graviditet och läkemedelsanvändning i tidig (v 6-12) och sen graviditet (v 32-34), med hjälp av de barnmorskor som ansvarade för provtagning (24). Efter förlossningen besvarade kvinnorna själva en enkät om kostvanor under det år då de blev gravida och under det år då de gick i årskurs 7, samt frågor om andra viktiga livsstilsfaktorer under uppväxten (bilaga 4).

## Intagsberäkningar

Konsumtionsfrekvenserna från kostenkäten (bilaga 4) räknades om till en daglig genomsnittskonsumtion av de enskilda livsmedlen (g/dag) med användning av standardportioner (tabell 2) (28) och Livsmedelsverkets tabeller om energivärden och näringsämnen i livsmedel (29). Dagligt intag av dioxiner, PCB och den viktigaste DDT-föreningen *p,p'*-DDE beräknades genom att varje enskild kvinnas livsmedelskonsumtion multiplicerades med uppmätta medelhalter av miljöföroreningarna i livsmedlen (tabell 3). Halterna av miljöföroreningarna analyserades i en matkorsstudie utförd 1998-99 (30), samt i ett fiskprojekt 2000-2002 (31). För livsmedelskonsumtion i årskurs 7 gjordes ingen intagsberäkning, eftersom data gällande halter i livsmedel under 1970- och 1980-talen till stor del saknas.

Vid beräkning av intag av  $\Sigma$ PCB summerades halten av de 23 enskilda PCB-kongener som analyserats i livsmedlen (30). Vid intagsberäkningen för dioxiner (17 st) och dioxin-lik PCBer (3 st *non-orto* och 6 st *mono-orto* PCBer) beräknades en total halt av toxicitetsekvivalenter (TEQ), utifrån halten av de enskilda kongenerna och toxicitetsekvivalentfaktorer (TEF) för dioxiner och dioxin-lik PCBer, framtagna av en expertgrupp under WHO (32). I de fall halten av en substans låg under kvantifieringsgränsen sattes halten till halva kvantifieringsgränsen.

**Mjölkfett.** Konsumtion av mjölkfett från mjölk/fil/yoghurt beräknades från antal glas per dag, glasens volym (2 dl), produktens vikt/dl och produktens innehåll av mjölkfett (%). Konsumtion av mjölkfett från fett på smörgåsar beräknades från antal smörgåsar per dag, vikten på smörgåsfettet (mycket tunt lager = 3 g, tunt = 5 g, ganska tjockt = 10 g) och smörgåsfettets innehåll av mjölkfett (%). Konsumtion av mjölkfett från matlagningsfett beräknades från antalet matskedar per dag (vikt: 14 g/msk) och mängden mjölkfett i produkten (%). Mjölkfettskonsumtion från mjölkprodukter i såser m.m. beräknades från antal matskedar eller portioner per dag, produktens vikt per matsked eller portion (g), och produktens mjölkfettsinnehåll (%).

Ostkonsumtionens bidrag till mjölkfettskonsumtion beräknades från antalet ostskivor som konsumerats per dag, tjockleken på ostskivorna (tunn = 10 g, tjock = 20 g) och produktens fettinnehåll (%), medan bidraget från matlagingsost beräknades från antal matskedar per dag, produktens vikt per matsked (g) och produktens fettinnehåll (%). Slutligen beräknades konsumtion av mjölkfett från grädde/mjolk i kaffe och te från antal koppar per dag, produktens vikt per kopp (grädde 10 g, mjolk 50 g) samt produktens fettinnehåll (%). Konsumtionen av mjölkfett från de olika livsmedlen summerades sedan ihop till ett värde (tabell 4 och 5). Intaget av PCB, *p,p'*-DDE och dioxiner och dioxin-lika PCBer från mjölkfett beräknades genom att multiplicera ämnenas medelhalter i mjölkfett med den beräknade konsumtionen av mjölkfett för varje deltagande kvinna individuellt (tabell 6).

**Tabell 2.** Portionsstorlekar för beräkning av konsumtion av animaliska livsmedel<sup>a</sup>.

Produkt	Portionsstorlek (g)
Griskött	125
Nötkött	125
Köttfärsrätter	125
Kyckling	125
Vilt	125
Korv	125
Njure-lever	83
Djupfryst fisk (torskfiskar, plattfiskar, m m)	125
Fiskrätter (fiskpinnar, -bullar, m m)	125 (50 % fisk)
Makrill	125
Sillkonserver (ansjovis, matjesill, m m)	50
Fiskkonserv (sardin, tonfisk, m m)	75
Salt sill	125
Strömming	125
Böckling (rökt sill från Östersjön)	90
Rökt sill (västkusten)	90
Östersjölox, havsöring	125
Annan lax (odlad lax, regnbåge, röding, öring)	125
Sik	125
Ål	100
Gädda, gös, abborre, lake	125
Annan färsk havsfisk (torskfiskar, plattfiskar, mm)	125
Stenbitsrom, löjrom, torskrom	10
Lever från tork och lake	50
Skaldjur	90

<sup>a</sup>Baserad på Livsmedelsverkets vikttabell med vissa modifieringar (28)

**Vegetabiliskt fett.** Konsumtionen av vegetabiliskt fett summerades från beräkningar av konsumtion av smörgåsfett och matlagningsfett (tabell 4 och 5). Vegetabiliskt fett från smörgåsfett beräknades från antal smörgåsar per dag, vikten på smörgåsfettet (mycket tunt = 3 g, tunt = 5 g, ganska tjockt=10 g) och produktens innehåll av vegetabiliskt fett (%). Beräkningen av konsumtion av vegetabiliskt matlagningsfett baserades på antal matskedar per dag (vikt: 14 g/msk) och produktens innehåll av vegetabiliskt fett (%). Intaget av POPs från vegetabiliskt fett beräknades från medelhalterna av POPs i vegetabiliskt fett och kvinnornas beräknade konsumtion av fettet (tabell 6).

**Tabell 3.** Halter av PCDD/DF/PCB TEQ ( $\Sigma$ TEQ), CB 153,  $\Sigma$ PCB och p,p'-DDE i livsmedel, som användes vid intagsberäkningarna<sup>a</sup>.

Produkt	$\Sigma$ TEQ (pg/g fett)	CB 153	$\Sigma$ PCB (ng/g fett)	p,p'-DDE
Mjölkfett (exkl.smör)	0,87	0,55	2,29	1,59
Smör	0,59	0,71	2,77	2,47
Vegetabiliskt fett	0,61	0,80	1,70	1,70
Fläsk	1,16	1,01	3,44	2,20
Nötkött	1,48	2,07	6,55	3,44
Kyckling	0,84	1,49	5,57	3,37
Vilt	3,57	4,00	13,3	2,31
	(pg/g färskvikt)		(ng/g färskvikt)	
Leverpastej	0,61	0,26	0,76	0,47
Korv	0,08	0,13	0,45	0,26
Njure-lever	0,08	0,11	0,41	0,05
Ägg	0,30	0,50	1,41	1,41
Skaldjur	-	0,26	1,33	2,00
Djupfryst fisk	0,31	1,61	5,97	1,79
Fiskrätter	0,31	1,61	5,97	2,79
Makrill	1,67	4,36	17,4	4,30
Sill	1,67	4,36	17,4	4,30
Fiskkonserver	0,31	2,29	5,97	2,79
Strömming	4,21	7,31	29,2	7,90
Östersjölax	15,7	40,4	164	87,6
Annan laxfisk	1,88	4,02	19,2	8,91
Sik	10,4	11,4	28,8	22,0
Ål	4,65	69,4	185	70,7
Gädda	1,33	5,95	20,7	6,53
Annan havsfisk	0,31	1,61	5,97	2,79
Fiskrom	-	2,29	5,97	2,79

<sup>a</sup>(30, 31)



**Tabell 4.** Basdata gällande kostvanor bland förstföderskor från Uppsala 1996-1999 under året kvinnorna blev gravida.

Grupp	Variabel <sup>a</sup>	Medel (SD) (g/dag)	Median (range) (g/dag)	5/95 <sup>b</sup> (g/dag)	N
Alla	Kött	100 (47)	100 (0-310)	39/180	249
Uppsala		100 (44)	100 (0-230)	38/170	205
Kustnära		110 (48)	110 (30-250)	56/210	33
Utomnordiska		130 (74)	100 (54-310)	64/270	11
Riksmaten (97-98) <sup>c</sup>		120 (73)	110	19/250	132
Alla	Mjölkfett	26 (14)	23 (4-89)	10/55	249
Uppsala		26 (15)	23 (4-89)	9/53	205
Kustnära		27 (16)	23 (7-88)	11/57	33
Utomnordiska		34 (15)	30 (10-57)	12/55	11
Alla	Vegetabiliskt fett	13 (10)	12 (0-64)	3/30	249
Uppsala		13 (9)	11 (0-64)	4/30	205
Kustnära		12 (6)	12 (2-27)	4/24	33
Utomnordiska		20 (20)	8 (1-58)	3/55	11
Alla	Ägg	12 (9)	7 (0-50)	4/30	249
Uppsala		11 (8)	7 (0-50)	4/21	205
Kustnära		11 (9)	7 (0,4-36)	2/36	33
Utomnordiska		19 (16)	14 (4-50)	5/50	11
Alla	Fisk total	24 (20)	21 (0-151)	3/59	249
Uppsala		25 (18)	22 (0-107)	3/59	205
Kustnära		18 (13)	18 (0-49)	3/43	33
Utomnordiska		36 (43)	17 (0-151)	3/110	11
Riksmaten <sup>c</sup>		27 (23)	21	0/68	132
Alla	Fet östersjöfisk	1 (3)	0 (0-20)	0/7	249
Uppsala		1 (2)	0 (0-11)	0/5	205
Kustnära		3 (5)	1 (0-21)	0/17	33
Utomnordiska		3 (6)	0 (0-19)	0/14	11
Alla	Annan fet fisk	5 (6)	2 (0-31)	0/17	249
Uppsala		5 (6)	2 (0-30)	0/17	205
Kustnära		3 (3)	2 (0-14)	0/9	33
Utomnordiska		7 (10)	2 (0-31)	0/27	11
Alla	Mager fisk	18 (15)	16 (0-110)	1/49	249
Uppsala		18 (15)	17 (0-78)	1/49	205
Kustnära		13 (9)	14 (0-33)	1/28	33
Utomnordiska		27 (31)	14 (0-110)	3/83	11

<sup>a</sup>Se Material och metoder samt Bilaga 4.

<sup>b</sup>Percentiler.

<sup>c</sup>Kvinnor 25-34 år (33).

**Kött.** Konsumtion av kött och köttprodukter från smörgåspålägg beräknades från antal msk eller skivor per dag, produktens vikt per msk eller skiva (g). Beräkningen av köttkonsumtion från köttprodukter baserades på antal portioner per dag och vikt per portion (tabell 4 och 5). Intaget av POPs beräknades från fetthalter av miljöföroreningarna och konsumtionen av fett från de olika köttprodukterna (tabell 6). Nötkött uppskattades ha en fetthalt på i medeltal 7 %, rätter med gris-kött 12, köttfärs 7, vilt 3,7 och kyckling 7 %. Intaget från korv, leverpastej och lever räknades ut från POP-halterna i hel produkt och kvinnornas konsumtion av hel produkt.

**Ägg**. I beräkningen av äggkonsumtion beräknades frekvenssvaren om till antal ägg per dag. Vikten 50 g/ägg användes för uträkning av äggkonsumtionen som g ägg/dag (tabell 4 och 5). Intaget av POPs beräknades från medelhalten i färska ägg (tabell 6).

**Fisk.** Fiskkonsumtion uppskattades från antal portioner per dag och vikt per portion (tabell 4 och 5). Intaget av POPs från fisk beräknades från medelhalter av ämnena baserat på fiskens färskvikt (tabell 6). I summeringen av fet östersjöfisk inkluderades strömming (strömming och böckling), samt vildfångad östersjölax och havsöring, vilka är de östersjöfiskar som Livsmedelsverket utfärdat kostråd för. Annan fet fisk inkluderade makrill, sillkonserver, rökt sill, salt sill, stillahavslax, odlad lax och regnbåge, sik och ål. Mager fisk omfattades av djupfryst fisk, fiskrätter, fiskkonserver, gädda, gös, abborre, lake, annan färsk havsfisk och rom.

**Tabell 5.** Kostvanor under perioden då kvinnorna gick i årskurs 7.

Grupp	Variabel	Medel (SD) (g/dag)	Median (range) (g/dag)	5/95 <sup>a</sup> (g/dag)	N	Diff <sup>b</sup> (g/dag)
Uppsala + kust	Kött	110 (49)	110 (0-262)	50/210	226	12 (49)*
	Mjölkfett	31 (20)	28 (0-114)	8/72	226	6 (17)*
	Ägg	14 (9)	14 (0-50)	4/36	226	3 (9)*
	Fisk (totalt)	32 (24)	27 (0-210)	6/75	224	8 (21)*
	Fet Ö-sjöfisk	3 (5)	1 (0-36)	0/15	222	2 (5)*
	Annan fet fisk	5 (6)	3 (0-35)	0/18	224	0 (6)
	Mager fisk	23 (18)	20 (0-160)	3/52	224	6 (17)*

<sup>a</sup>Percentiler.

<sup>b</sup>Uppgiven konsumtion årskurs 7 – uppgiven konsumtion året kvinnan blev gravid (medelvärde (SD)).

\*p<0,05, Wilcoxon Signed Rank Test.

### **Kemiska analyser**

Analyserna utfördes på Livsmedelsverket och analysmetoden beskrivs här kortfattat (34). Tinade prover av serum (4 g) blandades med metanol och extraherades tre gånger med en blandning av n-hexan/dietyler (1:1) efter tillsats av interna standarder (CB 189 och *o,p'*-DDD). Lösningssmedlen indunstades och fetthalten bestämdes gravimetriskt. Proverna löstes därefter i n-hexan och behandlades med koncentrerad svavelsyra. PCB-kongenerna separerades från de klorerade bekämpningsmedlen (utom HCB och *p,p'*-DDE) med hjälp av en kiselgelkolonn. De två erhållna fraktionerna kvantifierades genom injektion på en gaskromatograf (HP5890) utrustad med ett dubbelkolonnssystem och dubbla EC-detektorer (<sup>63</sup>Ni). De två kolonnerna hade olika polaritet för att underlätta och säkerställa identifieringen av de olika föreningarna. Kvantifieringen utfördes mot kalibreringskurvor erhållna genom injektion av standardlösningar vid minst tre olika koncentrationer.

Bland PCBerna analyserades följande föreningar: CB 28, CB 52, CB 101, CB 105, CB 118, CB 138, CB 153, CB 156, CB 167 och CB 180. Bland klorerade bekämpningsmedel/metaboliter analyserades  $\alpha$ -,  $\beta$ - och  $\gamma$ -HCH, HCB, oxykloridan, *trans*-nonaklor, *p,p'*-DDD, *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDE samt *o,p'*-DDT. Kvantifieringsgränsen varierade mellan 2 och 8 ng/g serumfett. Halter under kvantifieringsgränsen sattes till 50 % av kvantifieringsgränsen. Blankprover och interna kontrollprover analyserades parallellt med proverna i studien. CV för 21 replikat av kontrollprover utförda före och under studieperioden låg på 6-22 %, med högsta CV för CB 28 och 105 (22 och 20 %) medan CV för de andra föreningarna låg på 6-12 %. Laboratoriet har med lyckat resultat deltagit i flera internationella provningsjämförelser. Kvalitetssäkringsarbetet innefattar även användandet av certifierade standarder (då de finns tillgängliga). Laboratoriet var då dessa analyser utfördes ackrediterat för analys av klororganiska föreningar i kött och fettvävnad.

### **Statistisk analys**

Alla analyser gjordes i MINITAB<sup>®</sup> For Windows 12.22. Haltvärden som låg under kvantifieringsgränsen sattes till halva kvantifieringsgränsen i den statistiska analysen. Linjär regression användes för att analysera vilka faktorer som förklarar serumhalternas variation. I en första analys inkluderades alla variabler som i andra studier har rapporterats vara associerade till serumhalter av POPs (ålder, provtagningsår, "BMI innan graviditet", utbildning, rökning, alkoholkonsumtion) (tabell 3). Ytterligare variabler som kunde tänkas direkt eller indirekt påverka serumhalten inkluderades också i analysen, såsom "viktförändring under graviditeten", "boende i kustområdet", "uppvuxen vid ostkusten (minst 5 år)", "uppvuxen i en fritids- eller yrkesfiskarfamilj", "född i utomnordiskt land", och "antal månader som kvinnan blivit ammad som barn".

**Tabell 6.** Beräkning av dagligt intag av PCB 153,  $\Sigma$ PCB, p,p'-DDE och dioxiner/dioxinlika PCBer (total TEQ) för de kvinnor som svarade på kostenkäten, samt procentuellt bidrag från olika livsmedelsgrupper.

	Medel (SD)	Median (range)	5e/95e perc	N
<b>CB153</b>				
Totalintag (ng/person)	110 (76)	96 (8-530)	37/250	249
Intag (ng/kg)	1,7 (1,1)	1,5 (0,2-7,0)	0,5/3,9	235
Mjölkfett (%)	17 (13)	14 (1-86)	4/41	249
Kött (%)	16 (10)	13 (0-51)	3/35	249
Veg. fett (%)	1 (1)	1 (0-14)	0/3	249
Ägg (%)	7 (6)	5 (0-46)	1/17	249
Fisk (total) (%)	57 (22)	63 (0-93)	17/87	249
Fet Ö-sjöfisk (%)	10 (18)	0 (0-84)	0/49	249
<b><math>\Sigma</math>PCB</b>				
Totalintag (ng/person)	440 (290)	360 (56-1900)	140/960	249
Intag (ng/kg)	6,5 (4,1)	5,5 (1,1-28)	2,2/14	235
Mjölkfett (%)	18 (12)	15 (1-66)	4/42	249
Kött (%)	14 (9)	11 (0-44)	3/30	249
Veg. fett (%)	7 (6)	6 (0-45)	1/18	249
Ägg (%)	5 (5)	4 (0-36)	1/13	249
Fisk (total) (%)	55 (22)	60 (0-93)	15/85	249
Fet Ö-sjöfisk (%)	10 (18)	0 (0-85)	0/48	249
<b>p,p'-DDE</b>				
Totalintag (ng/person)	240 (140)	210 (46-910)	96/470	249
Intag (ng/kg)	3,6 (2,1)	3,1 (0,9-15,4)	1,5/6,9	235
Mjölkfett (%)	21 (13)	18 (2-70)	5/45	249
Kött (%)	13 (8)	11 (0-38)	3/26	249
Veg. fett (%)	11 (8)	10 (0-54)	3/26	249
Ägg (%)	8 (7)	6 (0-44)	2/19	249
Fisk (total) (%)	43 (21)	45 (0-89)	9/77	249
Fet Ö-sjöfisk (%)	9 (17)	0 (0-83)	0/45	249
<b>Total TEQ</b>				
Totalintag (pg/person)	71 (34)	63 (17-300)	33/140	249
Intag (pg/kg)	1,1 (0,6)	0,9 (0,3-5,1)	0,5/2,0	235
Mjölkfett (%)	33 (14)	32 (5-78)	11/58	249
Kött (%)	20 (11)	18 (0-65)	5/41	249
Veg. fett (%)	13 (8)	11 (0-44)	3/26	249
Ägg (%)	5 (4)	4 (0-33)	1/13	249
Fisk (total) (%)	29 (19)	26 (0-76)	4/66	249
Fet Ö-sjöfisk (%)	7 (12)	0 (0-70)	0/27	249

I nästa steg användes en statistisk modell som endast inkluderade de oberoende variabler vars samband med serumhalten var statistiskt säkerställd ( $p < 0,05$ ) och

som samtidigt hade en hög grad av rapporterade värden (> 90 % rapporterade värden). Denna modell användes i en analys där övriga oberoende variabler inkluderades separat, en och en, i modellen. Detta gjordes för att minimera effekten av bortfall i analysen på grund av att vissa variabler i högre grad saknade rapporterade värden (tabell 1). Observationer med standardiserade residualer som var > 3 exkluderades i analysen, eftersom dessa enskilda observationer hade en alltför stor påverkan på regressionsresultaten.

Kvinnornas ålder beräknades vid datum för provtagning. Provtagningsår beräknades från 1/1 1996 till provtagningsdatum i sen graviditet. Variabeln utbildning delades upp i fyra kategorier, ≤11 år, 12-13 år, 14-16 år och >16 år. Rökning kategoriserades i "aldrig", "slutat före graviditeten" och "rökt någon gång under graviditeten". Enkätsvaren gällande rökning jämfördes med kotininanalyser av kvinnornas blod i tidig och sen graviditet (24). Om en kvinna uppgett att hon slutat röka före graviditeten, men hade uppmätta kotininnivåer över 15 ng/ml i tidig eller sen graviditet så klassades hon som "rökt under graviditeten". För kvinnor som rekryterades på Östhammars mödravårdscentral saknades kotininanalyser och klassificeringen baserades då enbart på enkätsvaren. Kvinnornas konsumtion av alkoholhaltiga drycker under graviditeten kategoriserades i "nej" (ingen uppgiven alkoholkonsumtion i tidig och sen graviditet) eller "ja" (uppgiven konsumtion i tidig eller sen graviditet).

Kvinnor som var födda i nordiska länder kategoriserades endera som "boende i Uppsala kommun" eller "i kustnära trakter" (kustkommunerna Tierp och Östhammar). Indelningen gjordes för att undersöka om en förmodad högre fiskkonsumtion bland kvinnor som lever efter kusten orsakar högre halter av POPs i serum hos dessa kvinnor. Kvinnor födda i utomnordiska länder och boende i Uppsala eller kustnära trakter bildade en tredje kategori, med avsikt att studera om förmodat högre historisk användning av klorerade bekämpningsmedel i utomnordiska länder resulterat i högre kroppsbelastningar (35).

Variabeln "uppvuxen på ostkusten" (ja/nej) skapades för att studera om en förmodad högre fiskkonsumtion bland kvinnor uppvuxna vid kusten påverkar serumhalten av POPs. Kvinnorna klassades som uppvuxna på ostkusten om de uppgett sig ha bott mer än 5 år i ostkustsamhällen under sin tidiga uppväxt. Kvinnorna kategoriserades också efter om de uppgett att de var uppvuxna i fiskare-/fritidsfiskarefamiljer. Kvinnornas svar gällande hur många månader de blivit ammade under sin barndom bildade variabeln "ammad", som studerades för att ta reda på om mycket tidig exponering påverkade serumhalterna av POPs senare i livet. Kvinnornas viktförändring under graviditeten (procent/vecka) studerades eftersom det är känt att viktförändringar några månader innan provtagning påverkar serumhalterna av vissa POPs.

Endast kvinnor födda i de nordiska länderna inkluderades i analysen av samband mellan kostvanor och serumhalt, eftersom kvinnor födda i utomnordiska länder troligen haft andra kostvanor under uppväxten och konsumerat livsmedel med andra POP-halter än kvinnor födda i Norden. I denna regressionsanalys inkluderades alla variabler som var signifikant associerade med serumhalten i den

första analysen. Förklarande variabler som orsakade ett stort bortfall i analysen (>10 %) och som endast var svagt associerade med serumhalten ( $R^2 < 5\%$ ) inkluderades dock inte. Med denna ”basmodell” analyserades sedan varje enskild kostvariabel var för sig. Analysen gjordes på grupperade livsmedel. Konsumtionen av mjölkprodukter summerades till g mjölkfett/dag, köttprodukter till g kött/dag, ägg till g ägg/dag och vegetabiliskt fett till g vegetabiliskt fett/dag. Fiskkonsumtionen delades upp i olika grupper efter nivån på POP-halter i de olika fiskarterna. Konsumtion av strömming, och vildfångad östersjölax/öring summerades till fet östersjöfisk. Sill, makrill, stillahavslax, odlad lax och regnbåge, sik och ål summerades till annan fet fisk, och mager fisk inkluderade fryst mager fisk (torskfiskar, plattfisk, m m), fiskrätter (fiskpinnar, fiskbullar), konserver (utom inlagd sill), gädda, gös, abborre, lake, färsk havsfisk (plattfisk, torsk, sej, m m) och kaviar. Livsmedelskonsumtionen delades upp i fyra kategorier med en så jämn fördelning som möjligt av antalet kvinnor i varje kategori. Konsumtion av fet östersjöfisk delades dock in i tre kategorier, med en kategori bestående av kvinnor som uppgett att de ej ätit fet östersjöfisk. De övriga två kategorierna innehöll så jämnt antal kvinnor som möjligt. Äggkonsumtionen delades också upp i tre kategorier med en jämn fördelning av kvinnor mellan kategorierna.

För att ytterligare ta hänsyn till att halterna kan skilja kraftigt mellan olika livsmedel analyserades också sambandet mellan de beräknade totalintagen av CB 153,  $\Sigma$ PCB och  $p,p'$ -DDE, och serumhalterna av samma POPs. Analysproceduren var densamma som för den statistiska analysen av samband mellan POP-halt i serum och kostvanor.

Stegvis regression användes för att studera de förklarande variabelernas bidrag till förklaringsgraden av den slutliga regressionsmodellen. Justerade medelvärden för kategoriserade variabler beräknades med hjälp av ”General Linear Model”-analys (GLM).

Distributionen av POP-halter var log-normal, och regressions- och GLM-analyserna gjordes därför på log-transformerade haltdata (naturlig logaritm). I den kemiska analysen av CB 28, CB 52, CB 101, CB 167, oxy-klordan,  $p,p'$ -DDD,  $p,p'$ -DDT,  $o,p'$ -DDE, och  $o,p'$ -DDT erhöles många värden under kvantifieringsgränsen, och för dessa föreningar gjordes ingen regressions- och GLM-analys. I alla analyser sattes signifikansnivån till  $p < 0,05$ .

De partiella regressionskoefficienterna ( $b$ ) för de oberoende variabelerna ålder, provår, BMI, viktförändring under graviditeten och antal månader som kvinnan blev ammad under sin tidiga uppväxt användes för att beräkna procentuell förändring av serumhalter per enhetsökning för den oberoende variabeln (ekv. 1).

$$\% \text{ förändring} = (1 - \exp(b)) * 100 \quad (\text{ekv. 1}).$$

**Tabell 7. Serumhalter av PCB (ng/g serum fett) hos förstföderskorna i sen graviditet (v32-34)<sup>a</sup>.**

<b>Variabel</b>	<b>Alla (N=323)</b>	<b>Uppsala (N=270)</b>	<b>Kustnära (N=37)</b>	<b>Utmordiska (N=16)</b>	
CB 28	Mean (SD) Median (min-max) 5/95 perc (%<LOQ)	5 (25) 1 (1-420) 1/17 (54)	5 (27) 1 (1-420) 1/17 (52)	4 (10) 1 (1-56) 1/15 (64)	8 (5) 2 (1-20) 1/15 (50)
CB 52		2 (10) 1 (1-170) 1/3 (81)	3 (11) 1 (1-170) 1/3 (79)	1 (1) 1 (1-4) 1/1 (97)	2 (2) 1 (1-7) 1/4 (69)
CB 101		2 (10) 1 (1-180) 1/4 (92)	2 (11) 1 (1-180) 1/4 (91)	1 (1) 1 (1-2) 1/1 (97)	1 (1) 1 (1-2) 1/1 (94)
CB 105		2 (2) 1 (1-24) 1/4 (71)	2 (2) 1 (1-24) 1/4 (71)	2 (2) 1 (1-11) 1/4 (78)	2 (1) 1 (1-5) 1/4 (63)
CB 118		13 (9) 11 (3-93) 5/27 (0)	13 (9) 12 (3-93) 5/26 (0)	12 (9) 9 (3-49) 4/23 (0)	13 (9) 10 (3-31) 3/28 (0)
CB 138		31 (15) 29 (6-100) 13/59 (0)	32 (15) 30 (9-100) 14/62 (0)	28 (12) 26 (12-61) 14/51 (0)	27 (18) 25 (6-63) 7/54 (0)
CB 153		65 (31) 59 (14-180) 28/130 (0)	66 (29) 60 (17-180) 30/130 (0)	55 (29) 49 (23-150) 27/120 (0)	62 (45) 54 (14 -170) 15/140 (0)
CB 156		5 (3) 4 (1-27) 1/10 (14)	5 (3) 4 (1-27) 1/10 (11)	4 (3) 3 (1-16) 1/8 (24)	5 (4) 3 (1-10) 1/10 (31)
CB 167		2 (1) 1 (1-9) 1/4 (75)	2 (1) 1 (1-9) 1/4 (74)	1 (1) 1 (1-6) 1/3 (86)	2 (1) 1 (1-4) 1/3 (69)
CB 180		41 (19) 38 (8-140) 18/78 (0)	42 (18) 39 (10-110) 19/77 (0)	34 (17) 29 (11-93) 16/66 (0)	42 (36) 36 (8-140) 8/110 (0)

<sup>a</sup>perc=percentil, LOQ=limit of quantification (kvantifieringsgräns). LOQ för analys av serumfett: 2 ng/g fett.

## Resultat

### Kostvanor

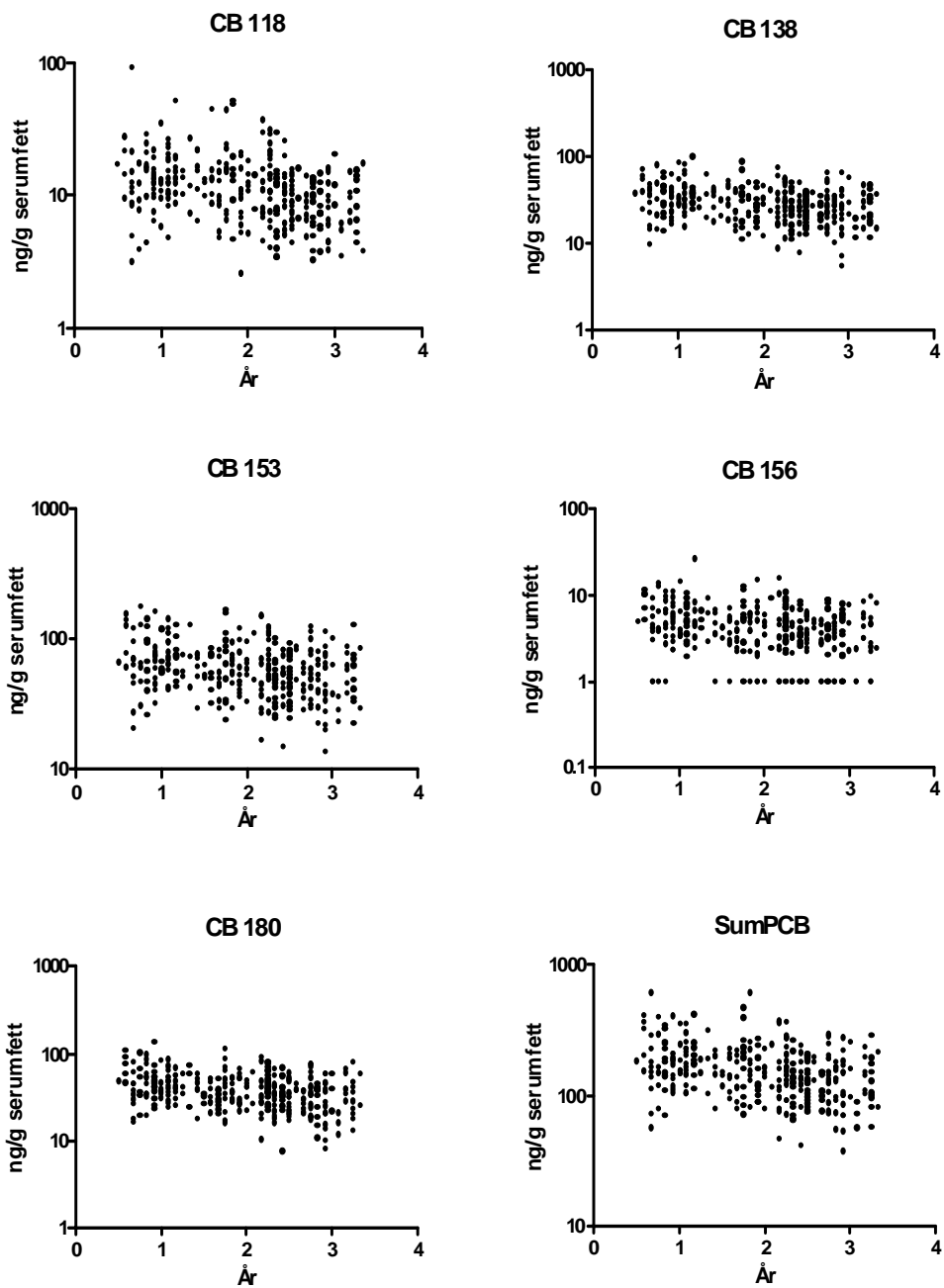
Kostvanorna skilde sig inte markant mellan kvinnorna från de tre delgrupperna i studien (tabell 4). En jämförelse av kostvanor mellan förstföderskorna och kvinnor i åldern 25-34 år, som deltog i Livsmedelsverkets riksomfattande kostundersökning "Riksmaten 1997-98", visar att mediankonsumtionen av kött och fisk låg på samma nivå i båda studierna. Kvinnor födda i utomnordiska länder uppgav en något högre konsumtion av mjölkfett, medan kvinnor som bodde i kustnära områden uppgav en något högre konsumtion av fet östersjöfisk (tabell 4). Totalt uppgav 8 % av kvinnorna (19 av 249) en konsumtion av fet östersjöfisk som var större än 1 gång per månad (>4,2 g/dag, portionsstorlek 125 g). Den uppgivna livsmedelskonsumtionen var högre då kvinnorna gick i årskurs 7 än under året kvinnorna blev gravida (tabell 5).

### Intag av POPs från livsmedel

**PCB.** Intagsberäkningar gjordes från kvinnornas svar i kostenkäten när det gäller kostvanor under året innan kvinnorna blev gravida. Medianintaget av CB 153, den PCB kongen som föreligger i högsta halter i livsmedel, låg under 2 ng/kg kroppsvikt/dag, och intaget från fisk bidrog i medeltal med över 50 % av totalintaget (tabell 6). För vissa kvinnor översteg bidraget från fisk 80 %. Bidraget från fet östersjöfisk var i medeltal förhållandevis lågt, men för vissa kvinnor kunde bidraget till totalintaget vara över 40 %. Intagsnivåerna varierade kraftigt (35 gångers skillnad mellan lägsta och högsta intag). Intaget av  $\Sigma$ PCB var i medeltal cirka 4 gånger högre än intaget av CB 153. Fiskkonsumtion var en stor källa för intag av  $\Sigma$ PCB. Variationen i intag var något lägre än för CB 153 (cirka 25 gånger).

***p,p'*-DDE.** Medianintaget av denna klorerade metabolit av DDT uppskattades till runt 3 ng/kg kroppsvikt/dag (tabell 6). Bidraget från fisk låg i medeltal något lägre än för PCB (cirka 40 %), men för vissa kvinnor kunde bidraget från fisk ligga på över 70 %. Variationen i intag var något lägre än för PCB (15 gånger mellan lägsta- och högstanivå).





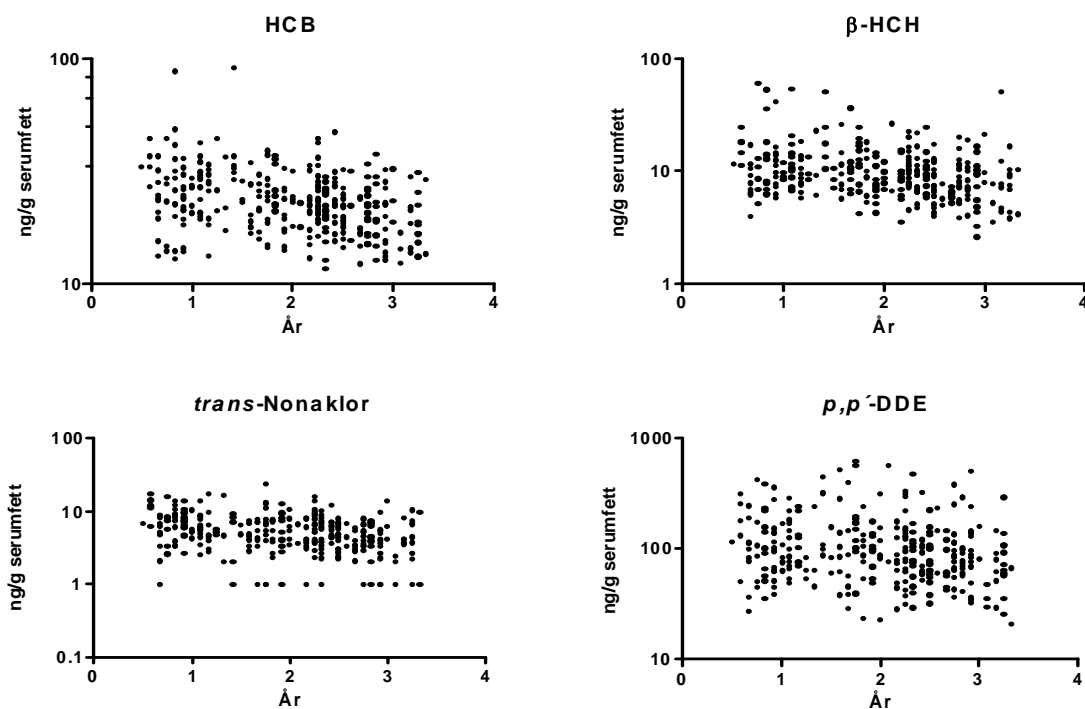
**Figur 2.** Plot av rådata för serumhalter av PCB hos gravida förstföderskor i sen graviditet (v 32-34) mellan åren 1996 (år 0) och 1999 (år 3). N=323.

**Dioxiner och dioxin-lik PCBer.** Medianintaget av dioxiner och dioxin-lik PCBer låg kring 1 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag (tabell 6). Mjölkfett och fisk bidrog mest till intaget (cirka 30 % var). Intaget från fet österjöfisk bidrog i medeltal med under 10 % till totalintaget, men för vissa kvinnor kunde bidraget till totalintaget ligga på över 25 %. En jämförelse med EUs tolerabla dagliga intag (TDI) av dioxiner, som för närvarande är 2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag (14), visar att 5 % (15) av förstföderskorna låg på eller över TDI (tabell 6). Bland dessa kvinnor uppgav 60 % (9) att de konsumerade fet östersjöfisk oftare än Livsmedelsverkets råd (max en gång/månad). Övriga kvinnor som hade högre intag än TDI hade ofta en hög konsumtion av annan fet fisk (10-29 g/dag). Två kvinnor låg över TDI om konsumtion av all fet fisk exkluderades. Ingen kvinna överskred TDI om all fiskkonsumtion togs bort.

**Tabell 8.** Serumhalter av klorerade pesticider/metaboliter (ng/g serum lipid) hos förstföderskor i sen graviditet (v32-34)<sup>a</sup>.

Variabel		Alla (N=321)	Uppsala (N=268)	Kustnära (N=37)	Utomnordiska (N=16)
HCB	Medel (SD)	25 (12)	25 (11)	22 (7)	33 (24)
	Median (min-max)	23 (12-160)	23 (12-160)	22 (12-42)	24 (12-91)
	5/95 perc (%<LOQ)	14/39 (0)	14/37 (0)	14/33 (0)	12,5/88,4 (0)
β-HCH		11 (8)	11 (7)	8 (4)	24 (15)
		9 (3-60)	9 (3-60)	7 (4-20)	22 (5-53)
		4/22 (0)	5/19 (0)	4/16 (0)	6/51 (0)
<i>trans</i> -Nonaklor		6 (3)	6 (3)	5 (3)	7 (6)
		5 (1-23)	5 (1-17)	4 (1-14)	6 (1-23)
		2/12 (5)	2/11 (3)	1/11 (11)	1/18 (25)
Oxy-klordan		3 (2)	3 (2)	2 (2)	6 (4)
		3 (1-22)	3 (1-22)	2 (1-7)	5 (1-16)
		1/6 (24)	1/6 (22)	1/5 (41)	1/12 (25)
<i>p,p'</i> -DDT		7 (11)	7 (12)	5 (5)	13 (12)
		5 (2-120)	5 (2-120)	2 (2-22)	8 (2-49)
		2/18 (39)	2/16 (38)	2/15 (59)	4/38 (6)
<i>p,p'</i> -DDE		120 (96)	110 (76)	88 (69)	340 (170)
		88 (21-620)	88 (23-620)	70 (21-330)	340 (40-570)
		36/320 (0)	37/250 (0)	32/210 (0)	100/560 (0)

<sup>a</sup>perc=percentil, LOQ=limit of quantification (kvantifieringsgräns). LOQ för analyser av HCB, β-HCH, *trans*-nonaklor: 2 ng/g fett. LOQ för analyser av DDT-föreningar: 4 ng/g fett. *p,p'*-DDD, *o,p'*-DDE och *o,p'*-DDT <LOQ.



**Figur 3.** Plot av rådata för serumhalter av klorerade bekämpningsmedel/metaboliter hos gravida förstföderskor under sen graviditet (v. 32-34) mellan åren 1996 (år 0) till 1999 (år 3).  $N=321-323$ .

### Halter av POP i serum under sen graviditet

**PCB.** CB 138, CB 153 och CB 180 (di-*orto* PCBer) visade de högsta serumhalterna bland PCBerna, men halterna låg endast i några få fall över 100 ng/g serumfett (tabell 7, figur 2). Bland dessa kongener varierade halterna cirka 10-20 gånger mellan lägsta och högsta nivå. Mer än 50 % av kvinnorna hade halter under kvantifieringsgränsen för CB 28, CB 52, CB 101, CB 105, och CB 167. Några få kvinnor hade höga halter av CB 28, CB 52 och CB 101 och bland dessa kongener var variationen mellan lägsta och högsta halt mer än 100-faldig. Kvinnor födda i nordiska länder och boende i kustregionen hade lägre halter av vissa PCBer i serum än kvinnor födda i Norden och boende i Uppsalatrakten (tabell 7).

**Bekämpningsmedel/metaboliter.** Halterna av *p,p'*-DDD, *o,p'*-DDE och *o,p'*-DDT låg under kvantifieringsgränsen (<4 ng/g fett). Av utrymmesskäl visas ej dessa resultat. *p,p'*-DDE förelåg i de högsta halterna (tabell 8, figur 3). Medianhalterna av de andra föreningarna var 5-20 gånger lägre, och för oxy-klordan och *p,p'*-DDT hade 20-40 % av kvinnorna nivåer under kvantifieringsgränsen. *p,p'*-DDT var den förening som hade den största spridningen i halter (cirka 60 gånger) medan HCB visade den minsta spridningen (14 gånger). Kvinnor från den kustnära regionen hade lägre medianhalter av föreningarna än kvinnor från Uppsalatrakten (tabell 8). De högsta medianhalterna uppmättes dock hos kvinnor som var födda i utom-nordiska länder.

### **Korrelationer mellan olika POPs i serum**

De svagaste korrelationerna bland PCBerna erhöles för CB 28, CB 52 och CB 101 och de starkaste korrelationerna hittades bland penta-heptaklorerade kongener (tabell 9). En enkel regressionsanalys mellan halterna av CB 153 och  $\Sigma$ PCB visade att variationen i CB 153-halt kunde förklara 95 % av variationen i  $\Sigma$ PCB-halt i serum, om två avvikande observationer med höga halter av CB 28, CB 52 och CB 101 uteslöts i analysen (figur 4).

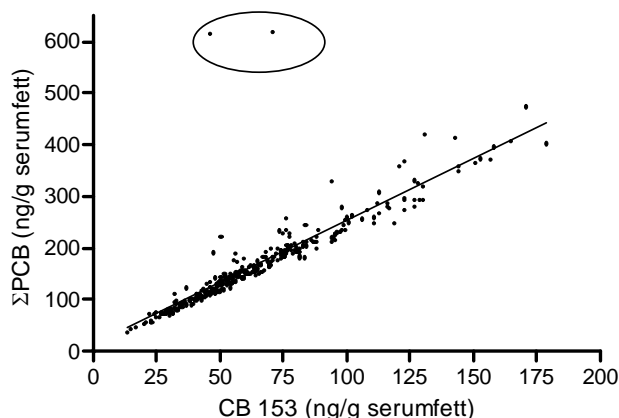
Bland bekämpningsmedelen/metaboliterna översteg korrelationskoefficienterna i allmänhet 0,5, men korrelationerna var svagare än mellan vissa PCBer (tabell 9). Enda undantaget var korrelationen mellan *trans*-nonaklor och oxy-klordan med en korrelationskoefficient på 0,92.

Korrelationerna mellan PCBer och bekämpningsmedel/metaboliter var i många fall relativt starka ( $r \geq 0,50$ ) (tabell 9). Starkast var korrelationen mellan penta-hepta PCBer och *trans*-nonaklor, oxy-klordan och *p,p'*-DDE.

**Tabell 9.** Korrelationskoefficienter för korrelationer mellan halter av PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter i serum<sup>a</sup>.

Substans	PCB kongener (IUPAC nr)										Bekämpningsmedel/metaboliter				
	28	52	101	105	118	138	153	156	167	180	HCB	$\beta$ -HCH	TN	OK	DDT
CB 52	0,32														
CB 101	0,17	0,39													
CB 105	0,32	0,19	0,40												
CB 118	0,36	0,18	0,29	0,69											
CB 138	0,18	0,13	0,18	0,57	<b>0,83</b>										
CB 153	0,20	0,11	0,14	0,52	<b>0,81</b>	<b>0,94</b>									
CB 156	0,18	0,07	0,09	0,51	0,77	<b>0,86</b>	<b>0,94</b>								
CB 167	0,33	0,14	0,25	0,69	0,65	0,60	0,61	0,61							
CB 180	0,17	0,09	0,08	0,43	0,73	<b>0,85</b>	<b>0,94</b>	<b>0,95</b>	0,55						
HCB	0,21	0,16	0,12	0,40	0,68	0,67	0,68	0,63	0,42	0,68					
$\beta$ -HCH	0,19	0,14	0,05	0,34	0,57	0,59	0,61	0,58	0,43	0,63	0,72				
<i>trans</i> -Nonaklor	0,21	0,08	0,03	0,38	0,68	0,68	0,74	0,72	0,42	0,76	0,64	0,64			
Oxy-klordan	0,18	0,04	0,01	0,37	0,66	0,68	0,75	0,73	0,44	0,77	0,70	0,73	<b>0,92</b>		
<i>p,p'</i> -DDT	0,22	0,14	0,19	0,47	0,49	0,48	0,46	0,38	0,37	0,40	0,54	0,54	0,45	0,51	
<i>p,p'</i> -DDE	0,15	0,11	0,09	0,43	0,59	0,71	0,68	0,56	0,40	0,60	0,59	0,66	0,63	0,67	0,64

<sup>a</sup>Spearman korrelationskoefficient ( $r \geq 0,80$  i fet stil,  $r \geq 0,50$  men  $< 0,80$  i kursiv stil (N=321-323)). TN=*trans*-nonaklor, OK=oxy-klordan. Alla koefficienter över 0,1 är statistiskt signifikanta ( $p < 0,05$ )



**Figur 4.** Samband mellan serumhalt av CB 153 och  $\Sigma$ PCB (alla analyserade kongener).  $R^2$  för regressionen = 0,95 ( $N=321$ ). I regressionen uteslöts de två inringade observationerna (höga halter av CB 28, CB 52 och CB 101).

#### Samband mellan serumhalter och livsstilsfaktorer

**PCB.** Regressionsanalysen visade att variablerna ”kvinnornas ålder vid provtagning”, BMI innan graviditeten, ”viktförändring under graviditeten”, ”året blodprovet togs” och ”boendeort/födelseland” i de flesta fall var associerad till serumnivåerna av PCB. Starkast var sambandet med kvinnornas ålder (tabell 10), vars variation förklarade 38-52 % ( $R^2$ ) av variationen i PCB-halt i regressionsanalysen. Serumhalterna av de olika PCB-kongenerna ökade i medeltal med 8-13 % per års ökning i ålder. För variabeln provtagningsår sjönk PCB-halten i medeltal med 12-16 % per år under studieperioden 1996-1999 ( $R^2=5-8$  %) (tabell 10). För CB 118 var sambandet med kvinnans BMI innan graviditeten inte statistiskt säkerställt, men för de andra penta-heptaklorerade PCBerna minskade PCB-halten i medeltal med 1-5 % per ökad BMI-enhet. PCB-halten i sen graviditet minskade i medeltal med 16-35 % per % ökning i vikt per vecka (tabell 10). De två viktrelaterade variablerna BMI och ”viktförändring under graviditeten” förklarade 0,5-3,0 % ( $R^2$ ) av variationen i POP-halt.

Kvinnor födda i utomnordiska länder hade lägre PCB-halter i serum än Uppsalakvinnor födda i nordiska länder ( $R^2$ : 2-4 %) (figur 5). För CB 156 och CB 180 fann vi också ett svagt ( $R^2$ : cirka 1 %), men statistiskt säkerställt, positivt samband mellan serumhalt och antal månader som kvinnan blivit ammad under barndomen. För CB 156 ökade serumhalten i medeltal 2,3 % (justerat geometriskt medelvärde, SD 1,2-3,5 %;  $p \leq 0,05$ ) per månad kvinnan uppgett sig blivit ammad. För CB 180 ökade halten i medeltal med 1,4 % (SD 0,7-2,0 %,  $p \leq 0,05$ ) per månad.

För variablerna ”uppvuxen på ostkusten”, ”uppvuxen i en yrkes/fritidsfiskarfamilj”, utbildning, rökning och alkoholkonsumtion fann vi inga statistiskt säkerställda samband med serumhalter av PCB (resultaten redovisas ej).

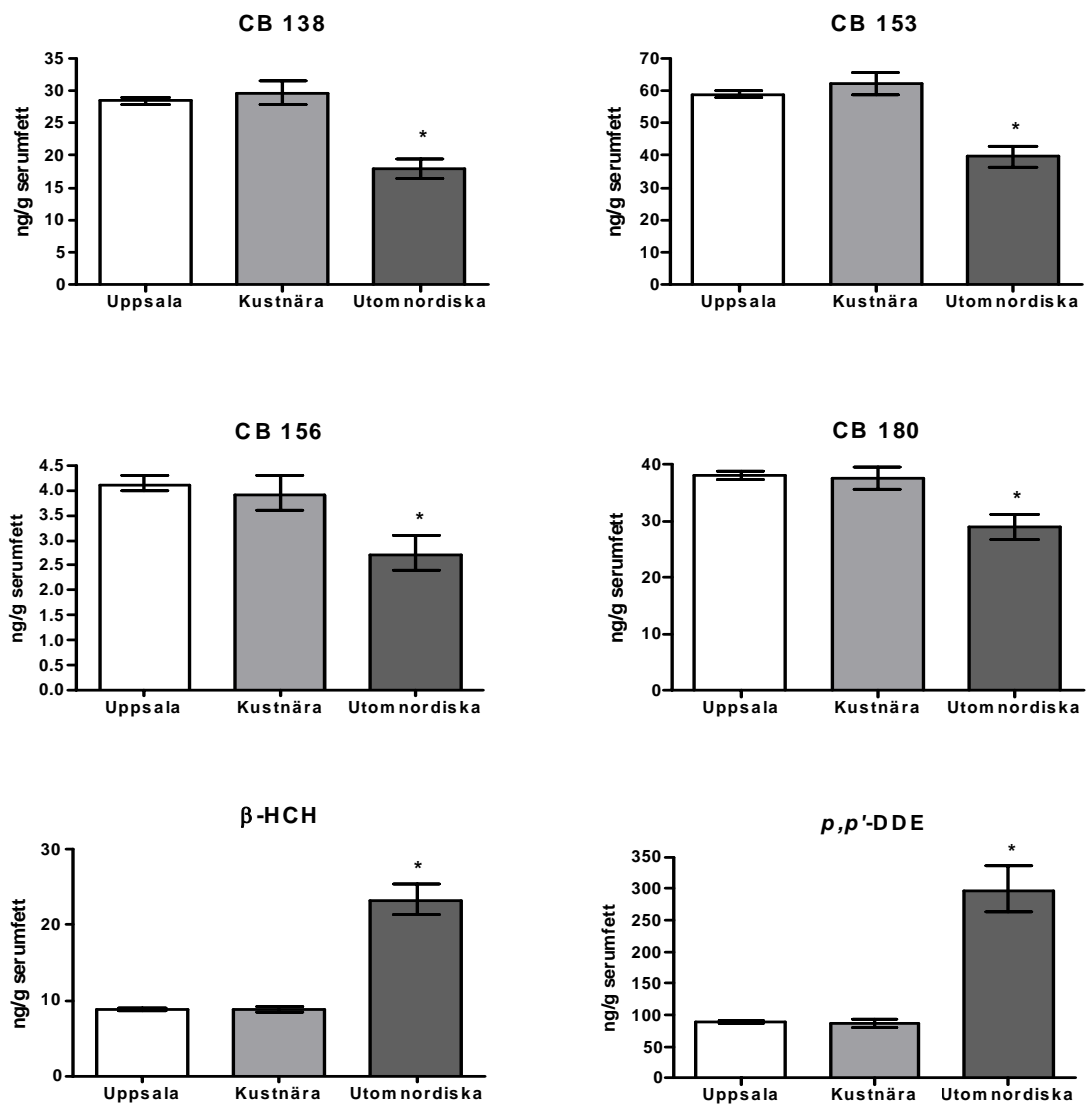
**Tabell 10.** Procentuell förändring av halter av PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter i serum per enhets ökning av ålder (år), provtagningsår (år), BMI innan graviditeten (kg/m<sup>2</sup>) och viktförändring under graviditeten (% per vecka)<sup>a</sup>.

	Ålder (%)	Provår (%)	BMI (%)	Viktförändring (%)	R <sup>2</sup> (%)
CB 118	7,9 (7,4/8,5)	-15,7 (-18,0/-13,4)		-27,9 (-33,8/-21,5)	49
CB 138	8,0 (7,5/8,6)	-13,2 (-15,3/-11,1)	-1,3 (-1,9/-0,7)	-15,6 (-22,3/-8,3)	55
CB 153	8,5 (8,1/9,0)	-12,4 (-14,2/-10,5)	-2,9 (-3,4/-2,4)	-24,1 (-29,5/-18,3)	60
CB 156	12,6 (11,9/13,4)	-16,3 (-19,1/-13,5)	-4,5 (-5,3/-3,8)	-34,9 (-41,9/-27,1)	56
CB 180	9,0 (8,6/9,4)	-11,9 (-13,5/-10,2)	-3,6 (-4,1/-3,2)	-31,7 (-36,0/-27,2)	70
HCB	3,6 (3,3/4,0)	-11,0 (-12,6/-9,4)		-22,1 (-26,3/-17,7)	50
β-HCH	6,4 (5,9/6,9)	-15,5 (-17,5/-13,6)			41
<i>trans</i> -Nonaklor	7,6 (7,0/8,3)	-17,6 (-19,9/-15,3)	-3,0 (-3,6/-2,4)	-38,1 (-43,7/-31,8)	51
<i>p,p'</i> -DDE	8,6 (7,8/9,3)	-13,2 (-16,1/-10,1)			

<sup>a</sup>Geometriskt medelvärde (-SD/+SD). I regressionsmodellen ingick ålder, provår, BMI, viktförändring under graviditeten och bostadsort/födelseland. R<sup>2</sup>=hur många % av variationen i serumhalt som förklaras av hela regressionsmodellen. Avsaknad av värden innebär att sambandet inte är statistiskt säkerställt (p>0,05, N=170-294).

**Klorerade bekämpningsmedel/metaboliter.** I likhet med PCB så var halterna av HCB, β-HCH, *trans*-nonaklor och *p,p'*-DDE starkt positivt associerade med kvinnornas ålder (R<sup>2</sup>: 27-36 %), och halterna ökade i medeltal med 4-9 % per års ökning av åldern (tabell 10). Sambandet mellan kvinnornas födelseland och halt av β-HCH och *p,p'*-DDE var starkare än för PCB (R<sup>2</sup>: 16-18 %), men i motsatt till PCB så hade utomnordiska kvinnor signifikant högre medelhalter än kvinnor födda i Norden (figur 5). De klorerade bekämpningsmedlen/metaboliterna visade en tidstrend av minskande halter mellan 1996-99 (11-18 % per år) (tabell 10, figur 3), och variationen i provtagningsår förklarade mellan 3-11 % av variationen i serumhalt. Endast *trans*-nonaklor visade ett negativt samband (R<sup>2</sup>: 4 %) med BMI, medan HCB och *trans*-nonaklor visade ett negativt samband (R<sup>2</sup>: 2-3 %) med viktökningen under graviditeten (tabell 10). I övrigt erhöles inga statistiskt säkerställda samband mellan serumhalter och BMI/viktökning.

I likhet med CB 156 och CB 180 så fann vi ett statistiskt säkerställt (R<sup>2</sup>: 3 %), positivt samband mellan antal månader kvinnorna blivit ammande under barndomen och halt av *p,p'*-DDE i serum i sen graviditet (3,4 % ökning i halt per månad, SD:2,2-4,7%, p≤0,05).



**Figur 5.** Serumhalter av PCB och klorerade bekämpningsmedel hos gravida förstfödereor. Kvinnorna delades in i kategorierna "kvinnor födda i nordiska länder och bosatta i Uppsalatrakten" (Uppsala), "födda i nordiska länder och bosatta i kustnära områden" (Kustnära), samt "kvinnor födda utom Norden och bosatta i båda områdena" (Utomnordiska). Geometriska medelvärden (SD) justerades för de förklarande variablerna ålder, provtagningsår, BMI (ej CB 118, HCB,  $\beta$ -HCH och *p,p'*-DDE), viktförändring under graviditeten (ej  $\beta$ -HCH och *p,p'*-DDE), och utbildning (endast HCB). Figuren visar endast resultat för ämnen där signifikanta skillnader erhöles mellan Uppsala-gruppen och någon av de övriga grupperna (\* $p < 0,05$ ,  $N = 294$ ).



Kvinnor med högst utbildning hade en justerat geometriskt medelhalt av HCB som var 13,0 % (SD: 8,5-17,6 %;  $p \leq 0,05$ ,) högre än kvinnor med lägst utbildning. Kvinnor som druckit alkohol under graviditeten hade högre halt av *trans*-nonaklor i serum än de som uppgett att de inte druckit alkohol (justerat geometriskt medelvärde 14,0 % högre; SD 7,4-20,9 %;  $p \leq 0,05$ ). Inga statistiskt säkerställda samband erhöles mellan serumhalter och ”uppvuxen på ostkusten”, ”uppvuxen i en yrkes/ fritidsfiskarefamilj” och rökning (resultaten visas ej).

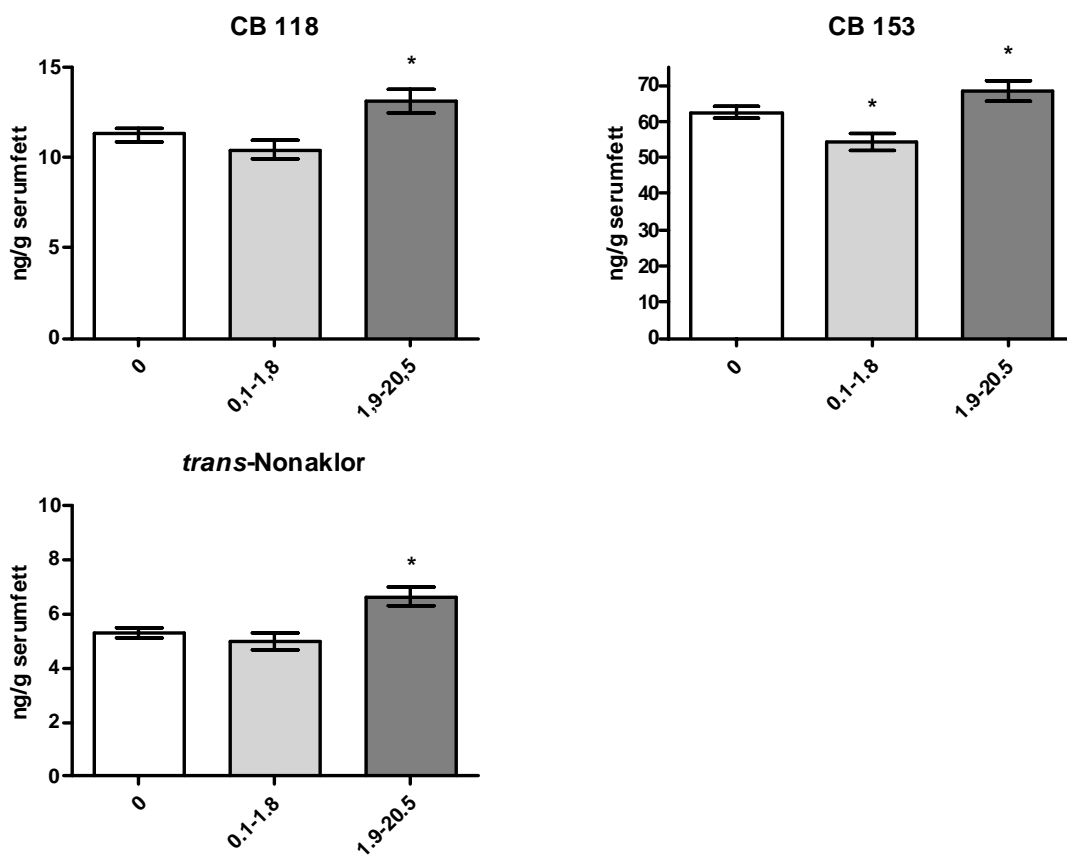
**Samband mellan kostvanor året kvinnorna blev gravida och serumhalter PCB.** Vi fann inga samband som tyder på ökande eller minskande halter av PCB i serum med ökad konsumtion av kött, mjölkfett, vegetabiliskt fett och ägg. Av utrymmesskal redovisas ej dessa resultat. Kvinnor som klassificerats i den högsta kategorin för fiskkonsumtion (total fiskkonsumtion, fet fisk totalt, fet östersjöfisk, annan fet fisk) hade en högre justerad medelhalt av CB 118 i serum än kvinnor i den lägsta kategorin (tabell 11, figur 6). Sambanden var dock svaga ( $R^2 < 3\%$ ). Liknande samband antydde också mellan konsumtion av fisk och serumhalt av CB 153 (fet fisk totalt, fet östersjöfisk) och CB 156 (fet fisk totalt) (tabell 11, figur 6). I övrigt fann vi inga positiva eller negativa samband med ökad fiskkonsumtion (resultaten redovisas ej).

**Tabell 11.** Serumhalter av PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter bland förstföderskor med olika uppgiven konsumtion av fisk (totalt), fet fisk (totalt) och annan fet fisk året de blev gravida<sup>a</sup>.

	Konsumtion (g/dag)	CB 118 (ng/g fett)	CB 153 (ng/g fett)	CB 156 (ng/g fett)	<i>trans</i> -Nonaklor (ng/g fett)
Fisk tot	0-8,0	10,6 (10,1-11,1)			5,2 (4,9-5,5)
	8,1-21,4	11,5 (11,0-12,0)			5,5 (5,3-5,8)
	21,5-32,2	11,5 (11,0-12,0)			5,2 (4,9-5,4)
	32,3-106,9	12,1 (11,6-12,7)*			6,0 (5,7-6,3)*
Fet fisk tot	0-1,4	10,1 (9,6-10,6)	57,7 (55,4-60,1)	3,7 (3,5-4,0)	4,8 (4,6-5,1)
	1,5-3,3	11,5 (11,0-12,1)	65,5 (62,9-68,2)*	4,7 (4,4-5,0)*	5,5 (5,3-5,8)
	3,4-8,8	11,5 (10,9-12,0)	60,0 (57,7-62,4)	3,8 (3,6-4,0)	5,5 (5,2-5,7)
	8,9-34,7	12,7 (12,1-13,2)*	64,7 (62,3-67,2)*	4,6 (4,3-4,9)*	5,9 (5,6-6,2)*
Annan fet	0-0,9	10,1 (9,6-10,6)			
	1,0-2,4	11,8 (11,2-12,4)*			
	2,5-6,9	11,8 (11,3-12,4)*			
	7,0-30,0	12,1 (11,6-12,7)*			

<sup>a</sup>För gruppering av fisk samt kategorisering av konsumtionsnivåer se Material och metoder. Geometriska medelvärden (SD) justerades för de förklarande variablerna ålder, provtagningsår, BMI före graviditeten (ej CB 118,  $\beta$ -HCH och  $p,p'$ -DDE), viktförändring under graviditeten (ej HCB,  $\beta$ -HCH och  $p,p'$ -DDE) och utbildning (endast HCB). Tabellen visar endast resultat för POPs där signifikanta skillnader erhöles mellan den lägsta konsumtionskategorin och någon eller några av de andra kategorierna och där en trend antydde av ökande eller minskande halter med ökande konsumtion (\* $p < 0,05$ , N=226).

**Klorerade bekämpningsmedel/metaboliter.** Kvinnor som rapporterade hög total-konsumtion av fisk i allmänhet, fet fisk totalt, och fet östersjöfisk hade högre serumhalter av *trans*-nonaklor ( $R^2 < 3\%$ ) än kvinnor med låg konsumtion (tabell 11, figur 6). I övrigt fann vi inga samband som tyder på ökande eller minskande halter av bekämpningsmedel/metaboliter i serum med ökad fiskkonsumtion, samt konsumtion av kött, mjölkfett, vegetabiliskt fett och ägg (resultaten redovisas ej).



**Figur 6.** Serumhalter av PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter hos gravida förstfödelskor med olika uppgiven konsumtion av fet östersjöfisk (strömning och vildfångad lax/havsöring) under året de blev gravida. Geometrisk medelvärden (SD) justerades för de förklarande variablerna ålder, provtagningsår, BMI (ej CB 118, HCB,  $\beta$ -HCH och *p,p'*-DDE), viktförändring under graviditeten (ej  $\beta$ -HCH och *p,p'*-DDE), och utbildning (endast HCB). I figuren redovisas endast resultat där statistiskt säkerställda skillnader i serumhalter erhöles mellan den lägsta konsumtionskategorin och någon eller några av de andra kategorierna (\* $p < 0,05$ ,  $N = 226$ ) och där en trend antydes av ökande eller sjunkande halter med ökad konsumtion.

### Serumhalter och kostvanor i årskurs 7

**PCB.** Kvinnor som rapporterade hög totalkonsumtion av fisk i årskurs 7 hade högre nivåer av CB 118 och CB 156 i serum (tabell 12). En hög konsumtion av fet fisk var också associerad med högre nivåer av CB 118, CB 153 och CB 156 (tabell 12). Kvinnor med den högsta konsumtionen av fet östersjöfisk hade högre halter av CB 118, CB 153, CB 156 och CB 180 än kvinnor som uppgav att de inte hade ätit dessa fiskar alls (figur 7). CB 118 var den enda kongenen som visade ett positivt samband med konsumtion av annan fet fisk (tabell 12). I de flesta fall var fiskvariablernas förklaringsgrad mindre än 3 %. Kvinnor med en hög äggkonsumtion tycktes också ha högre halter av CB 180, men sambandet var svagt ( $R^2 < 1\%$ ) (figur 8). I övrigt fann vi inga samband som tyder på ökande eller minskande halter av PCB i serum med ökad livsmedelskonsumtion (resultaten redovisas ej). Korrelationskoefficienten (Spearman) för korrelationerna mellan konsumtion av fet fisk under graviditetsåret och årskurs 7 var 0,45 ( $p < 0,001$ ). Korrelationen mellan konsumtion av fet östersjöfisk under graviditetsåret och årskurs 7 låg på samma nivå ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabell 12.** Serumhalter av PCB bland förstföderskor med olika uppgiven konsumtion av fisk (totalt), fet fisk (totalt) och annan fet fisk året kvinnorna gick i årskurs 7<sup>a</sup>.

	Konsumtion (g/dag)	CB 118 (ng/g fett)	CB 153 (ng/g fett)	CB 156 (ng/g fett)
Fisk tot	0-16,6 g/d	10,4 (9,9-10,9)		3,7 (3,5-4,0)
	16,7-26,2 g/d	11,4 (10,8-11,9)		4,1 (3,8-4,3)
	26,3-40,1 g/d	11,5 (11,0-12,0)		4,4 (4,2-4,7)*
	40,2-297,1 g/d	12,4 (11,8-12,9)*		4,4 (4,2-4,7)*
Fet fisk tot	0-1,8 g/d	9,8 (9,4-10,3)	57,2 (55,1-59,4)	3,7 (3,5-4,0)
	1,9-4,5 g/d	11,7 (11,2-12,2)*	62,1 (60,0-64,5)	4,2 (3,9-4,4)
	4,6-9,6 g/d	12,1 (11,6-12,7)*	60,6 (58,4-63,0)	4,3 (4,0-4,5)
	9,7-58,0 g/d	12,2 (11,7-12,8)*	66,8 (64,3-69,4)*	4,6 (4,3-4,9)*
Annan fet	0-0,9 g/d	10,5 (10,0-11,1)		
	1,0-2,6 g/d	11,4 (10,9-11,9)		
	2,5-4,9 g/d	11,4 (10,9-12,0)		
	5,0-35,4 g/d	12,3 (11,7-12,9)*		

<sup>a</sup>För gruppering av fisk samt kategorisering av fiskkonsumtion se Material och metoder. Geometriska medelvärden (SD) justerades för de förklarande variablerna ålder, provtagningsår, BMI före graviditeten (ej CB 118), och viktförändring under graviditeten. Tabellen visar endast resultat för PCBer där signifikanta skillnader erhöles mellan den lägsta konsumtionskategorin och någon eller några av de andra kategorierna och där en trend antyddes med ökande eller minskande halter med ökande konsumtion (\* $p < 0,05$ ,  $N=226$ ).

**Klorerade bekämpningsmedel/metaboliter.** De justerade medelvärdena för HCB och *trans*-nonaklor i serum var högre hos kvinnor med hög total konsumtion av fisk än hos kvinnor med låg konsumtion ( $R^2 < 1\%$ ) (tabell 13). Kvinnor med hög konsumtion av fet fisk och fet östersjöfisk hade också högre serumhalter av *trans*-nonaklor och *p,p'*-DDE ( $R^2 < 2\%$ ) (tabell 13, figur 7). I övrigt fann vi inga klara samband mellan konsumtion av livsmedel och serumhalter, utom för äggkonsumtion där ett positivt samband med serumhalter av HCB,  $\beta$ -HCH och *trans*-nonaklor antydde ( $R^2 < 2\%$ ) (figur 8).

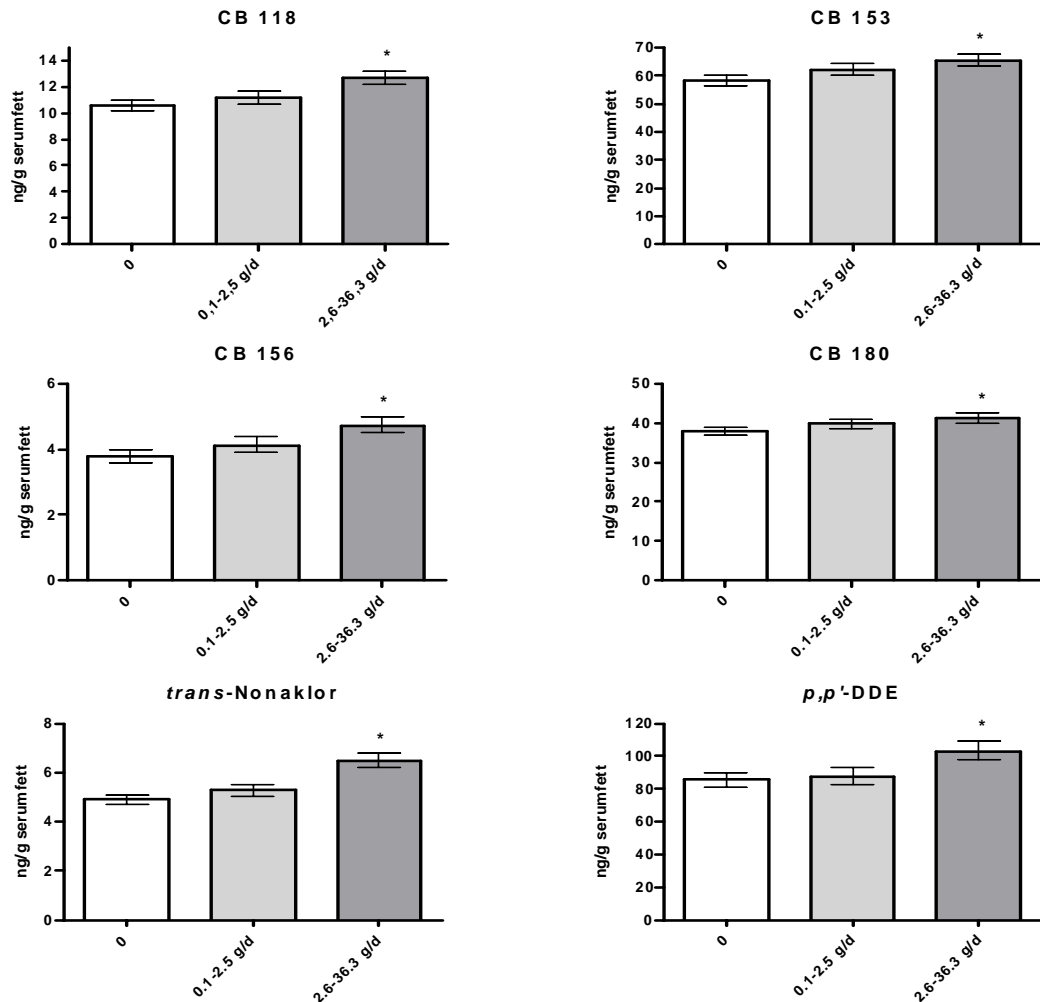
### Samband mellan serumhalter och beräknat intag av POPs

Regressionsanalysen antydde inga statistiskt säkerställda samband mellan serumhalter av CB 153,  $\Sigma$ PCB och *p,p'*-DDE och det beräknade totala intaget av föroeningarna från livsmedel (resultaten redovisas ej).

**Tabell 13.** Serumhalter av klorerade bekämpningsmedel/metaboliter i serum bland förstföderskor med olika uppgiven fiskkonsumtion året kvinnorna gick i årskurs 7.

	Konsumtion (g/dag)	HCB (ng/g fett)	<i>trans</i> -Nonaklor (ng/g fett)	<i>p,p'</i> -DDE (ng/g fett)
Fisk tot	0-16,6	21,3 (20,6-21,9)	5,1 (4,8-5,3)	
	16,7-26,2	24,5 (23,8-25,3)*	5,3 (5,0-5,6)	
	26,3-40,1	23,3 (22,6-24,0)*	5,5 (5,2-5,8)	
	40,2-297,1	24,1 (23,4-24,8)*	6,0 (5,7-6,3)*	
Fet fisk tot	0-1,8		4,9 (4,6-5,1)	82,7 (77,5-88,2)
	1,9-4,5		5,4 (5,1-5,7)	89,0 (83,6-94,8)
	4,6-9,6		5,6 (5,4-5,9)*	93,9 (88,1-100,0)
	9,7-58,0		6,2 (5,9-6,5)*	102,6 (96,3-109,4)*

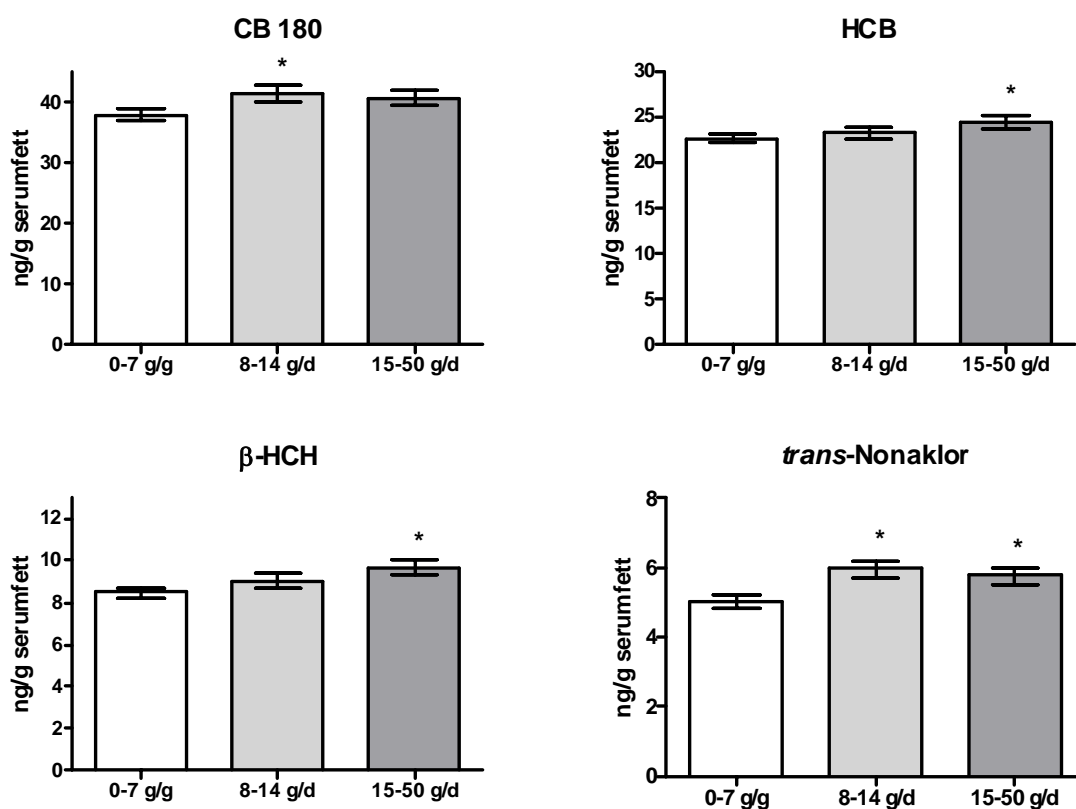
<sup>a</sup>För gruppering av fisk och kategorisering av konsumtion se Material och metoder. Geometriska medelvärden (SD) justerades för de förklarande variablerna ålder, provtagningsår, BMI före graviditeten (ej HCB,  $\beta$ -HCH och *p,p'*-DDE), viktförändring under graviditeten ( $\beta$ -HCH och *p,p'*-DDE), och utbildning (endast HCB). Tabellen visar endast resultat där signifikanta skillnader erhöles mellan den lägsta konsumtionskategorin och någon eller några av de andra kategorierna och där en trend antydde med ökande eller minskande halter med ökande konsumtion (\* $p < 0,05$ ,  $N=226$ ).



**Figur 7.** Serumhalter av PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter hos gravida förstföderskor med olika uppgiven konsumtion av fet östersjöfisk (strömming och vildfångad lax/havsöring) året de gick i årskurs 7. Geometriska medelvärden (SD) justerades för de förklarande variablerna ålder, provtagningsår, BMI (ej CB 118, HCB,  $\beta$ -HCH och p,p'-DDE), viktförändring under graviditeten (ej  $\beta$ -HCH och p,p'-DDE), och utbildning (endast HCB). I figuren redovisas endast resultat där statistiskt säkerställda skillnader i serumhalter erhöles mellan den lägsta konsumtionskategorin och någon eller några av de andra kategorierna (\* $p < 0,05$ ,  $N = 226$ ) och där en trend antyddes med ökande eller minskande halter vid ökad konsumtion.

### Bortfallsanalys

För att få grepp om resultatens representativitet gjordes en statistisk analys av eventuella skillnader i ålder (året kvinnorna blev gravida) och BMI (innan graviditet) mellan de kvinnor som tackat nej eller ja till provtagning av blod i sen graviditet. Analysen visade att kvinnorna som tackat nej var något yngre (N=58, median 26 år; min-max 18-39) än kvinnorna som tackat ja (N= 323, median 28 år, min-max 18-41) (Mann-Whitney U-test, p=0,003). När det gäller BMI fann vi inga skillnader mellan de som tackat nej (median 22,7 kg/m<sup>2</sup>; min-max 17,8-39,3) eller ja (median 22,2 kg/m<sup>2</sup>; min-max 16,6-43,6) (Mann-Whitney U-test, p=0,98).



**Figur 8.** Serumhalter av PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter hos gravida förstföderskor med olika uppgiven konsumtion av ägg året de gick i årskurs 7. Geometrisk medelvärden (SD) justerades för de förklarande variablerna ålder, provtagningsår, BMI (ej CB 118, HCB,  $\beta$ -HCH och p,p'-DDE), viktförändring under graviditeten (ej  $\beta$ -HCH och p,p'-DDE), och utbildning (endast HCB). I figuren redovisas endast resultat där statistiskt säkerställda skillnader i serumhalter erhöles mellan den lägsta konsumtionskategorin och någon eller några av de andra kategorierna (\*p<0,05, N=226).

En ytterligare analys gjordes där kvinnor som svarat på kostenkäten och lämnat serumprover (N=238) jämfördes med kvinnor som avstått från att svara (men lämnat serumprover) (N=85). En regressionsanalys gjordes där vi undersökte eventuella skillnader i nivåer av CB 118, CB 153, HCB,  $\beta$ -HCH, *trans*-nonaklor och *p,p'*-DDE i serum mellan de båda grupperna. En regressionsmodell med följande beroende variabler användes: ålder, provtagningsår, född i nordiskt eller utomnordiskt land, BMI innan graviditet, viktförändring under graviditet, utbildning och enkätsvar (ja/nej). För CB 118 och CB 153 fann vi en något lägre serumhalt hos kvinnor som inte svarat på enkäten (justerat geometriskt medelvärde (-SD/+SD); CB 118: -10,9 % (-15,2/-6,4 %); CB 153: -7,6 % (-11,1/-4,0 %). För klorerade bekämpningsmedel/metaboliter fann vi inga signifikanta skillnader mellan grupperna (resultaten redovisas ej).

**Tabell 14** Jämförelse av PCB-halter i serum/plasma hos kvinnor. Studierna är sorterade i ordning efter ökande CB 153-halter.

Land	N	Grupp	CB118 (ng/g fett)	CB 153 (ng/g fett)	Referens
Finland, Åland, 1995-96 <sup>a</sup>	28	Gravida		50 (6-355)	(38)
Sverige, Stockholm 2000-01 <sup>b</sup>	15	Gravida	8 (3-25)	56 (27-203)	(39)
<b>Denna studie 1996-99<sup>b</sup></b>	<b>323</b>	<b>Gravida</b>	<b>11 (3-93)</b>	<b>59 (14-179)</b>	
Belgien 1999 <sup>c</sup>	44	Gravida	21 (7-43)	69 (21-219)	(22)
USA, N. Carolina, 1978-82 <sup>d</sup>	872	Gravida		80	(1)
Holland 1990-92 <sup>c</sup>	415	Gravida	18 (2-71)	100 (21-298)	(40)
Holland 1998-2000 <sup>e</sup>	51	Gravida	28 (8-69)	101 (43-293)	(41)
Kanada 1995-2001 <sup>a</sup>	159	Inuiter, gravida	14 (1-101)	105 (19-709)	(42)
USA, Michigan 1980-81 <sup>d</sup>	196	Gravida		120	(1)
Tyskland 1993-95 <sup>d</sup>	140	Gravida		140	(1)
Färöarna 1994-95 <sup>f</sup>	21	Lågexp, gravida	48 (24-460)	190 (130-1500)	(43)
Färöarna 1994-95 <sup>f</sup>	15	Högexp, gravida	360 (46-780)	1500 (130-3000)	(43)
Sverige 1996-97 <sup>b</sup>	205	Äldre kvinnor	43 (1-178)	223 (60-607)	(44)
Denna studie 1996 <sup>b</sup>	49	Gravida		68 (21-179)	
Denna studie 1997 <sup>b</sup>	99			64 (24-171)	
Denna studie 1998 <sup>b</sup>	150			53 (14-153)	
Denna studie 1999 <sup>b</sup>	25			49 (23-130)	
Beräknad medianhalt 2005 <sup>g</sup>				30	

<sup>a</sup>Geometriskt medelvärde (range).

<sup>b</sup>Median (range).

<sup>c</sup>Median (range) omräknat från färskvikt med en fettvikt i plasma på 8,4 g/l (1).

<sup>d</sup>Median.

<sup>e</sup>Medelvärde (range).

<sup>f</sup>Median (80 % range).

<sup>g</sup>Beräknad medelhalt baserat på medianhalt 1999 och en minskning av CB 153-halt i bröstmjolk från förstföderskor i Uppsalaområdet på i medeltal 8% per år mellan 1996-2003 (9).

### Jämförelser av PCB-halter i serum/plasma

Serumhalten av CB 153 var starkt korrelerad till totalhalt av PCB bland studiedeltagarna (figur 4). Denna kongener har tidigare framgångsrikt använts som markör för total PCB-halt i serum/plasma (36, 37). Medianhalten av CB 153 var 59 ng/g serumfett i vår studie, och sjönk från 68 ng/g serumfett 1996 till 49 ng/g serumfett 1999 (tabell 14). En jämförelse med andra studier av gravida i Europa och Nordamerika, utförda mellan 1978-2001, visar att medianhalten av CB 153 bland Uppsalakvinnorna ligger relativt lågt (tabell 14). Högst halter har rapporterats för kvinnor från Färöarna som angett en hög konsumtion av valspäck. Serumhalten bland Uppsalakvinnorna låg på samma nivå som rapporterats bland gravida kvinnor från Åland och Stockholm (tabell 14). Den beräknade medianhalten för 2005 var mindre än hälften av medianhalten 1996.

**Tabell 15** Jämförelse av halter av klorerade bekämpningsmedel/metaboliter i serum/plasma hos kvinnor. Studierna är sorterade i ordning efter ökande DDE-halter.

Land	N	Grupp	HCB (ng/g fett)	$\beta$ -HCH (ng/g fett)	<i>p,p'</i> -DDE (ng/g fett)	Ref
<i>Denna studie 1996-99</i> <sup>a</sup>	323	Gravida	23 (12-163)	9 (3-60)	88 (21-622)	
USA 1998-2001 <sup>b</sup>	174	Gravida			111	(47)
Belgien 1999 <sup>c</sup>	44	Gravida	21 (7-61)		185 (67-2468)	(22)
Brasilien 1997-98 <sup>d</sup>	72	Gravida	10 (1-70)	47 (10-299)	211 (19-956)	(48)
Kanada 1995-2001 <sup>e</sup>	159	Inuiter, gravida	42 (7-353)	6 (1-31)	307 (59-2268)	(42)
Grönland 1997 <sup>f</sup>	97	Gravida	88	16	415	(49)
Ryssland 1996 <sup>c</sup>	27	Gravida	56 (21-167)	366 (151-1379)	538 (209-1560)	(50)
Tanzania 1980s? <sup>c</sup>	11	Gravida	1 (0-4)		1250 (476-2249)	(51)
USA 1963-67 <sup>g</sup>	399	Gravida			5878 (2720-11501)	(52)
Sverige 1996-97 <sup>a</sup>	205	Äldre kvinnor	65 (15-351)	51 (7-744)	497 (32-2542)	(44)
Denna studie 1996 <sup>a</sup>	49	Gravida	25 (13-88)	11 (4-60)	107 (28-425)	
Denna studie 1997 <sup>a</sup>	99		26 (13-91)	10 (4-54)	100 (24-622)	
Denna studie 1998 <sup>a</sup>	150		22 (12-163)	8 (3-26)	82 (23-561)	
Denna studie 1999 <sup>a</sup>	25		19 (12-32)	8 (4-50)	67 (21-292)	
Beräknad median 2005 <sup>h</sup>			10	4	28	

<sup>a</sup>Median (range).

<sup>b</sup>Median.

<sup>c</sup>Median (range) omräknat från färskvikt med en fettvikt i plasma på 8,4 g/l (1).

<sup>d</sup>Medelvärde (range).

<sup>e</sup>Geometriskt medelvärde (range).

<sup>f</sup>Geometriskt medelvärde, *p,p'*-DDE-halt =  $\sum$ DDT.

<sup>g</sup>Median (80 % range).

<sup>h</sup>Beräknad medelhalt baserat på medianhalt 1999 och en minskning av CB 153-halt i bröstmjölks från förstföderskor i Uppsalaområdet på i medeltal 8 % per år mellan 1996-2003 (9).



### **Jämförelser av HCB-, $\beta$ -HCH- och $p,p'$ -DDE-halter i serum/plasma**

Medianhalten av de tre föreningarna sjönk under de fyra år studien pågick (tabell 15). Medianhalten av HCB hos förstföderskor 2005 beräknades vara mindre än hälften av medianhalten 1996. Under motsvarande period beräknades medianhalten av  $\beta$ -HCH och  $p,p'$ -DDE sjunka 3-4 gånger (tabell 15). En jämförelse med andra studier av gravida i Europa och Nordamerika mellan 1963-2001, visar att medianhalten bland Uppsalakvinnorna inte avvek markant från medelnivåerna i andra industrialiserade länder. Medianhalterna låg dock klart lägre än bland gravida kvinnor från områden där DDT och tekniska HCH-blandningar fortfarande användes vid provtagningstillfället eller hade använts i stor omfattning ännu kort tid innan provtagning.

## **Diskussion**

Våra resultat visar att faktorer såsom kvinnornas ålder, provtagningsår, födelse-land, BMI innan graviditet och viktförändring under graviditet är associerade till halten av POPs i serum hos kvinnor i sen graviditet. I enstaka fall fann vi också samband mellan POP-halt i serum och antal månader kvinnorna själva blivit ammade, samt kvinnornas utbildning och alkoholvanor under graviditeten. De kostvanor som visade starkast samband med serumhalter var kvinnornas fiskkonsumtion under tonårsperioden (årskurs 7).

Regressionsmodellen som innehöll de viktigaste oberoende variablerna ålder, provtagningsår, BMI innan graviditet, viktförändring under graviditeten och bostadsort/födelse-land, förklarade 49-70 % av variationen i serumhalter av PCB. Den lägsta förklaringsgraden fann vi för CB 118 och den högsta för CB 180. Bland bekämpningsmedlen/metaboliterna förklarade denna regressionsmodell 36-51 % av variationen. Resultaten visar att det fortfarande finns osäkerheter när det gäller faktorer som påverkar kroppsbelastningen av POPs. Detta överensstämmer med resultat från en tidigare studie av samband mellan livsstilsfaktorer och medicinska faktorer och serumhalter av PCB och klorerade bekämpningsmedel/ metaboliter bland äldre svenska kvinnor (44). Mer kunskap behövs, bland annat om betydelsen av kostfaktorer och genetiska skillnader i absorption, distribution, metabolism och utsöndring av POPs, för att kunna förklara mer av den variation i kroppsbelastning som finns bland svenska befolkningen.

Nivån på förklaringsgraden av en modell eller enskild variabel i en modell är osäker. Förklaringsgraden av en enskild förklarande variabel och hela modellen varierar beroende på hur många förklarande variabler som finns i modellen och hur många observationer som analysen baseras på. I vissa fall kan förklaringsgraden av en modell till och med minska om en ytterligare förklarande variabel läggs till, på grund av att antalet observationer i analysen samtidigt minskar. För svaga samband kan det vara svårt att dra säkra slutsatser om sambandens relevans och orsakerna bakom dessa samband.

Våra resultat visar att de analyserade miljöföreningarna inte kan betraktas som en enhetlig grupp när det gäller samband mellan serumhalter och påverkande faktorer. Vi fann inga statistiskt säkerställda samband mellan BMI innan graviditeten och serumhalterna av CB 118, HCB,  $\beta$ -HCH och  $p,p'$ -DDE, men för övriga substanser erhöles ett negativt samband. Sambanden mellan serumhalt och vikt-förändring under graviditeten var statistiskt säkerställda för alla substanser utom  $\beta$ -HCH och  $p,p'$ -DDE. Kvinnor födda i utomnordiska länder hade lägre PCB-halter men högre halter av  $\beta$ -HCH och  $p,p'$ -DDE. Dessa skillnader i samband mellan förklarande faktorer och serumhalter är viktiga att ta hänsyn till i epidemiologiska studier av POPs som riskfaktorer för hälsoeffekter.

Halterna av POPs i serumfett är en god indikator på förstföderskornas kroppsbelastning av föreningarna under graviditeten, eftersom POPs i serumfett är i jämvikt med POPs i kroppens fettdepåer (22, 23, 53, 54). Serumhalterna hos modern ger också en bra uppskattning av fostrets exponering under graviditeten, eftersom man funnit en stark korrelation mellan fettjusterade halter av POPs i moderns blod och fostrets navelsträngsblod (22, 23, 39). En närmare granskning av våra resultat antyder att exponeringar under uppväxten har haft betydelse för kvinnornas kroppsbelastning av PCBer, HCB,  $\beta$ -HCH, *trans*-nonaklor och  $p,p'$ -DDE under graviditeten.

### **Samband mellan serumnivåer och kvinnornas ålder**

Kvinnornas ålder vid provtagningen visade det starkaste sambandet med serumhalterna, efter justering för andra förklarande faktorer. För exempelvis CB 153, med en medelökning av serumhalterna på cirka 8,5 % per år, låg det justerade geometriska medelvärdet för 18-åringar (lägst ålder i studien) på 23 ng/g fett och medelvärdet för 41-åringar (högst ålder) på 151 ng/g fett (6 gånger högre). Den viktigaste faktorn för ålderssambandet är långsiktig bioackumulering av de svårnedbrytbara ämnena i kroppen, dvs att äldre kvinnor haft längre tid på sig att lagra POPs i kroppen innan graviditet än yngre kvinnor. En annan bidragande orsak till ålderssambandet kan vara att de äldre kvinnorna i vår studie historiskt har exponerats för högre nivåer av POPs än de yngre kvinnorna. Nivåerna av POPs har sjunkit i miljön sedan 70-talet (6, 10), och sannolikt också i livsmedel (55). Det är dock osäkert hur mycket denna födelsekohort-effekt har bidragit till ålderssambanden, eftersom det fanns en mycket stark korrelation mellan födelseår och ålder på grund av en kort studieperiod (cirka 4 år).

Positiva samband mellan gravida kvinnors serum eller plasmanivåer av POPs och ålder har observerats i flera tidigare studier (38, 47, 49, 52). En studie från USA, där PCB- och DDT-halter i serum från gravida kvinnor 1963-1967 analyserats, fann man ett positivt samband mellan kvinnornas ålder och halter av *di-orto*-substituerade PCBer, bland annat CB 138, CB 153 och CB 180 (52). I motsats till vår studie så erhöles dock inget samband mellan ålder och halt av DDT-föreningar och dess metaboliter. Författarna förklarade detta fynd med att absorption och exkretion av DDT-föreningarna skulle ha nått en jämvikt hos de

studerade kvinnorna varför åldern inte längre spelade någon roll för kroppsbelastningen (52). De amerikanska kvinnorna provtogs dock under den period då DDT fortfarande användes i stor omfattning i hela samhället, även i hemmen. Detta medförde troligen en stor individuell variation i direkt exponering från DDT-produkter bland annat i hemmet som kan ha överskuggat eventuella ålderssamband.

### **Provtagningsår**

Halterna av POPs i serum bland förstföderskorna sjönk med i medeltal 11-18 % per år mellan åren 1996-1999, efter justering för de viktigaste påverkande faktorerna, bland annat ålder. Denna nedgång i serumhalt är troligen en konsekvens av nedgången av POP-nivåer i miljön och maten sedan 70-talet (10), dvs en 30-årig kvinna som födde barn 1996 hade en högre kumulativ exponering för POPs innan graviditeten än en 30-årig kvinna som födde barn 1999. Svenska tidstrendsstudier av POP i bröstmjolk har visat att kroppsbelastningen hos ammande kvinnor har sjunkit sedan 70-talet (7, 25). I en tidstrendsstudie från Stockholmstrakten 1972-1997 uppskattade Norén och Meironyté (7) att det tog 11-17 år för medelnivåerna av PCB kongenerna CB 118, CB 138 och CB 153 att halveras i bröstmjolk (halveringstid). En halveringstid på 11 år innebär alltså att kvinnor som donerade bröstmjolk 1981 hade en halt av PCB som i medeltal var hälften av den halt som uppmättes i bröstmjolk från kvinnor elva år tidigare 1970. Vi uppskattade halveringstiderna för dessa PCB kongener i serum bland Uppsalakvinnorna till 4-5 år. Denna uppskattning är dock osäker eftersom vår studie endast omfattade en kort tidsperiod. En mer säker uppskattning av halveringstiden för kongenerna bland förstföderskorna från Uppsala erhöles i den tidstrendsstudie av POPs i bröstmjolk mellan 1996 och 2003 som förstföderskorna också deltagit i (9). I denna studie uppskattades halveringstiderna för PCB-kongenerna CB 28, CB 105, CB 118, CB 138, CB 153, CB 156, och CB 180 till 6-10 år.

De beräknade halveringstiderna för serumhalter och bröstmjolk bland Uppsalakvinnorna var alltså kortare än de halveringstider som rapporterats från Stockholmsregionen (7). Denna skillnad beror bland annat på att halveringstiderna för Stockholmskvinnorna inte justerats för den ökning av medelåldern bland deltagande kvinnor som skedde mellan 1970-talet och 1990-talet (7). En ökad ålder hos kvinnorna i slutet på studien betyder att halveringstiden blir längre, på grund av det starka sambandet mellan ökad ålder och ökad kroppsbelastning.

### **Kvinnornas ursprung**

En ytterligare indikation på den tidiga exponeringens betydelse för kroppsbelastningen av POPs under graviditeten, är de lägre serumhalterna av PCB och högre halterna av  $\beta$ -HCH och  $p,p'$ -DDE bland kvinnor som var födda i utomnordiska länder. Resultaten är osäkra eftersom de utomnordiska studiedeltagarna var få och

vi i flera fall saknade uppgifter om när kvinnorna flyttade till Sverige. Åtta av de sexton utomnordiska kvinnorna uppgav dock att de flyttat till Sverige mellan 1985 och 1995. Sju av dessa hade bott i Sverige i mer än 5 år. De åtta kvinnorna var födda i Sydafrika, USA, Iran, Irak, Kurdistan, Bosnien, Italien och Frankrike. Flera av dessa länder har historiskt haft en mycket större användning av insektsmedlen DDT och HCH än de nordiska länderna (5, 56, 57). I många länder används bland annat DDT fortfarande vid bekämpning av malaria (58). Tidigare studier har också funnit förhöjda kroppsbelastningar av DDT och  $\beta$ -HCH hos invånare och invandrare från områden i världen med stor användning av DDT och HCH (35, 47, 59). Andra studier har också, i likhet med oss, funnit lägre kroppsbelastningar av PCB hos individer födda och uppvuxna i länder med mindre grad av industrialisering (mindre användning av PCB) än i Norden (35, 51).

### **BMI innan graviditeten och viktförändring under graviditeten**

Flera av PCBerna och *trans*-nonaklor visade negativa samband med BMI innan graviditeten, efter justering för de andra studerade oberoende variablerna. Vi fann också ett negativt samband mellan viktförändring under graviditeten och serumhalt av PCB (alla kongener), HCB och *trans*-nonaklor. Dessa samband var svaga, men antyder ändå att serumhalterna av PCB, *trans*-nonaklor, och HCB påverkas av kvinnornas kropps-konstitution och viktförändring. POPs i serumfett är i jämvikt med POPs i kropps-fett (60), innebärande att halten av POPs borde gå upp i serumfett om fettdepåerna i kroppen minskar vid en vikt-nedgång, dvs det sker en koncentration av POPs i serum- och kropps-fett. Detta har bekräftats i studier av individer som snabbt gått ner i vikt (61-63). Likaledes borde serumhalten minska vid en viktökning på grund av utspädning i serum- och kropps-fettet, eftersom det nya fett kommer från mat som har lägre POP-halter än kropps-fettet. Denna hypotes stöds av det negativa samband som vi fann mellan serumhalter och vikt-uppgång under graviditeten, dvs viktuppgången innebär en utspädning av POPs i serumfett. I en tidigare studie av POP-halter i serum hos äldre svenska kvinnor, fann vi också ett negativt samband mellan serumhalter och vikt-förändring under en 3 månaders period innan provtagning (44). Andra studier har också visat att det är viktigt att ha information om eventuella vikt-förändringar innan provtagning (64). Detta är särskilt viktigt i retrospektiva epidemiologiska studier, där blod-nivåerna av POPs kan tänkas påverkas av sjukdoms- eller behandlingsrelaterade vikt-förändringar.

Det är möjligt att de negativa samband vi fann mellan BMI innan graviditet och serumhalter av vissa POPs i sen graviditet till viss del beror på att kvinnor med högt BMI oftare har ökat i vikt strax innan graviditeten än kvinnor med lågt BMI. I likhet med vår studie erhöles ett negativt samband mellan BMI före graviditeten och serumnivåer av de viktigaste PCB-föreningarna bland gravida kvinnor från Kalifornien (1963-1967) och New York (1998-2001) (47, 52). I motsats till vår studie fann man dock inget samband mellan BMI och serumhalt av *trans*-

nonaklor i studien av New York-kvinnorna och i studien från Kalifornien erhöles ett negativt samband med *p,p'*-DDE (47).

Tidigare studier bland äldre kvinnor har också gett varierande resultat gällande samband mellan BMI och serumhalter av POPs. Vissa studier från USA visar negativa samband mellan PCB-halter i blod och BMI (65-67), medan andra studier inte har kunnat finna några samband mellan BMI och blodnivåer av PCB (68, 69). Bland äldre svenska kvinnor erhöles positiva samband med serumhalter av vissa PCB-kongener medan andra kongener var negativt associerade till BMI (44). Samma komplexa mönster har antytts för *p,p'*-DDE (65-70), vilket visar att det fortfarande finns okända faktorer som påverkar sambanden mellan BMI och blodhalter av olika POPs.

Vi fann inga samband mellan BMI och serumhalter av CB 118, HCB,  $\beta$ -HCH och *p,p'*-DDE, och mellan viktförändringen under graviditeten och serumhalter av  $\beta$ -HCH och *p,p'*-DDE. Våra resultat kan inte förklara denna avsaknad av samband, men resultaten antyder att det finns skillnader i hur serumnivåerna av olika POPs påverkas av viktrelaterade faktorer.

### **Amning under kvinnornas tidiga uppväxt**

För två PCB kongener (CB 156 och CB 180), samt för *p,p'*-DDE, fann vi ett svagt, men statistiskt säkerställt, positivt samband mellan serumnivåer och antal månader kvinnorna själva uppgav att de blivit ammade under sin egen spädbarnsperiod. Svaren på frågan om amning bygger troligen på information från kvinnornas mödrar, och det kan vara svårt för dem att minnas hur länge de ammade sina döttrar. Trots denna osäkerhet så antyder våra resultat att bidraget från PCB- och *p,p'*-DDE-exponering via bröstmjolk under spädbarnsperioden fortfarande går att spåra i kroppen hos kvinnorna när de blivit gravida. Kvinnorna utsattes troligen för en hög exponering från sina mödrars bröstmjolk eftersom halterna av PCB och *p,p'*-DDE i bröstmjolk var höga under 60- och 70-talet, då majoriteten av kvinnorna föddes (7). Tidigare studier har visat att amningsexponering har en stor inverkan på blodnivåerna av både PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter, såsom *p,p'*-DDE, HCB och  $\beta$ -HCH under barns uppväxt (71-75). En studie av påverkande faktorer för serumhalter av PCB bland tonåringar (16-18 år) visade att bröstmjolksexponering även påverkade serumnivåerna i tidig reproduktiv ålder (76).

### **Utbildning, rökning och alkoholkonsumtion**

Vi fann inga statistiskt säkerställda samband mellan kvinnornas serumhalter av POPs och utbildning, rökvanor och alkoholkonsumtion, med undantag för det positiva sambandet mellan HCB och utbildning, samt mellan *trans*-nonaklor och alkoholkonsumtion. Resultaten visar att dessa livstilsfaktorer inte nämnvärt påverkar kroppsbelastningen av POPs bland studiedeltagarna. De få statistiskt signifikanta sambanden kan bero på slumpen. En tysk studie av POP-nivåer

i serum hos nyfödda rapporterade att halterna av PCB-föreningar och HCB var högre hos nyfödda barn vars moder rökt under graviditeten än bland spädbarn vars mödrar inte rökt eller endast utsatts för passiv rökning (77). Det spekulerades i att denna skillnad skulle bero på att föroreningarna bildas vid rökning och är högre i den inhalerade röken än i den rök som de passivt rökande kvinnorna utsatts för. Ett problem med denna studie är att de rökande kvinnorna i medeltal (median) var 2-3 år äldre än passivt och icke-rökande kvinnor och det gjordes inga försök att justera resultaten för denna ålderskillnad (77). Tre års skillnad i ålder mellan rökare och icke-rökare skulle i vårt material skulle innebära i medeltal cirka 30 % högre kroppsbelastning av CB 153 bland rökarna än bland icke-rökarna. Det kan också förväntas att de rökande kvinnorna skilde sig från de andra kvinnorna vad gäller andra påverkande faktorer, såsom BMI och viktuppgång under graviditeten. Eftersom studien inte tog hänsyn till andra påverkande faktorer än rökning (77), så går det inte att dra några slutsatser om eventuella samband mellan rökning under graviditet och PCB/HCB exponering av fostret från denna studie. Vi fann inga samband mellan rökning under graviditeten och serumnivåer av PCB och *p,p'*-DDE hos de gravida kvinnorna, vilket överensstämmer med resultat från USA (29, 47).

### **Uppväxt i fritids-/yrkesfiskarfamilj eller på ostkusten samt boende i ostkustområdet**

I en studie av förklarande faktorer för plasmahalter av CB 153 bland kvinnor, som var eller hade varit gifta med yrkesfiskare, var CB 153-halten högre hos kvinnor som uppgett att de vuxit upp i ett fiskeläge än hos de övriga kvinnorna (78). Detta förklarades med att kvinnor som vuxit upp i fiskelägen troligen hade ätit mer fisk under uppväxten än andra kvinnor. Vi testade tre liknande hypoteser, dvs att kvinnor som bodde i kustområdet, eller hade växt upp i fritids-/yrkesfiskarfamiljer eller på ostkusten, skulle ha en högre kroppsbelastning av POPs på grund av en högre fiskkonsumtion under uppväxten. Dessa hypoteser kunde inte bekräftas i vår studie. Trots att kvinnor som bodde i kustområdet uppgav en något högre konsumtion av fet fisk från Östersjön än övriga studiedeltagare, fann vi efter justering av resultaten för de viktigast förklarande faktorerna inte några skillnader i serum-halter av POPs mellan de två grupperna. Det är troligt att variationen i uppgiven konsumtion av fet östersjöfisk var för liten för att det skulle vara möjligt att finna en skillnad i kroppsbelastning av POP mellan kvinnor boende vid kusten och övriga studiedeltagare.

### **Kostvanor**

Data från kostundersökningar som är baserade på enkätsvar är osäkra, bland annat på grund av svårigheterna för deltagarna att svara rätt på frågorna om nuvarande kostvanor. En ytterligare osäkerhetsfaktor är svårigheten att minnas sina

kostvanor under tidigare perioder i livet. Vår kostundersökning utfördes med hjälp av kost-enkäter där kvinnorna fick svara på frågor om hur ofta de åt de olika livsmedlen (frekvenser). Frekvenserna räknades sedan om till mängd konsumerat livsmedel per dag med hjälp av standardportioner, vilket innebär att den variation som finns i portionsstorlek mellan individer inte finns med i resultaten. Det finns alltså en osäkerhet i skattningen av portionsstorlek.

Trots dessa osäkerheter fann vi, efter justering för de viktigaste förklarande variablerna, svaga men statistiskt säkerställda positiva samband mellan uppskattad konsumtion av olika typer av fisk (framför allt fet fisk) och serumnivåer av POPs bland de gravida kvinnor som var födda i nordiska länder. Inga samband erhöles mellan serumnivåer och konsumtion av andra grupper av animaliska livsmedel (undantag ägg, se nedan), vilket antyder att fiskkonsumtion har varit en viktig källa för POP-exponering bland kvinnorna. Studier från USA och Mexiko har också hittat positiva samband mellan gravida kvinnors serum/plasmanivåer av POPs och fiskkonsumtion (47, 48, 79). Resultaten överensstämmer vidare med resultat från en tidigare studie av äldre svenska kvinnor från den allmänna befolkningen, där ett positivt samband erhöles mellan konsumtion av fet fisk och PCB-nivåer i serum (44). I motsats till dessa resultat, kunde man i en studie av svenska yrkesfiskarkvinnor inte finna något samband mellan konsumtion av fisk från Östersjön och serumhalter av CB 153 (78). Det är dock svårt att jämföra resultat från olika studier på grund av skillnader i metoder för analys av POPs och för kvantifiering av kostvanor, samt skillnader i ålder och livsstil mellan studerade grupper.

Det är viktigt att komma ihåg att livsmedelgrupper, såsom mejeriprodukter, kött och köttprodukter och ägg och äggprodukter ger ett stort bidrag till intaget av POPar bland den del av befolkningen som inte äter mycket fet fisk (12). Detta understryks av beräkningarna av PCB- och *p,p'*-DDE-intag hos Uppsalakvinnorna i vår studie. Med utgångspunkt från våra resultat är det heller inte helt lätt att peka ut någon särskild typ av fisk som den viktigaste POP-källan bland studiedeltagare med hög fiskkonsumtion. Fisk är den livsmedelsgrupp som innehåller högsta halterna av många POPs i Sverige (12). Fet fisk innehåller högre halter än mager fisk eftersom POPs ansamlas i fett, och högsta halterna finns i fet östersjöfisk (12, 80, 81). När samband mellan serumnivåer av POPs och kostvanor under året kvinnorna blev gravida analyserades, fann vi att konsumtion av fet fisk i allmänhet var positivt associerad till serum nivåer av POPs (CB 118, CB 153, CB 156 och *trans*-nonaklor). Sambanden mellan serumhalter och konsumtion av mager fisk var ej statistisk signifikanta, vilket kan förklaras med de lägre halterna av POPs i mager fisk. I en mer detaljerad analys av den feta fisken fann vi att konsumtion av fet östersjöfisk (strömning och vildfångad östersjölax) var positivt associerad till serumnivåer av CB 118, CB 153, och *trans*-nonaklor, medan konsumtion av annan fet fisk endast var associerad till nivåerna av CB 118. Detta tyder på att konsumtion av strömning och östersjölax var den viktigaste källan till POP-exponering bland kvinnorna med hög fiskkonsumtion.

Detta antagande styrks av att konsumtion av fet östersjöfisk (strömming, östersjö lax och havsöring) under tonårsperioden (året kvinnorna gick i årskurs 7) var positivt associerat till serumhalter av CB 118, CB 153, CB 156, CB 180, *trans*-nonaklor och *p,p'*-DDE. Konsumtionen av annan fet fisk var endast signifikant associerat till serumnivåer av CB 118. Liksom i fallet med kvinnornas kostvanor under året de blev gravida, så fann vi heller inga samband mellan konsumtion av mager fisk under tonårstiden och serumnivåer av POPs.

Vi fann en stark korrelation mellan kvinnornas uppskattade konsumtion av fet fisk under året de blev gravida och i årskurs 7. Kvinnornas svar gällande kostvanor under året de blev gravida kan alltså ha påverkat svaren gällande kostvanorna längre tillbaka i tiden. Det är dock sannolikt att kvinnorna behållit en del av sina kostvanor som grundlades under tonårsperioden, vilket också kan förklara en del av de korrelationer vi fann.

Sambanden mellan serumnivåer av POPs och konsumtion av strömming och östersjö lax/havsöring var mer entydiga för konsumtionsdata från tonårstiden än för data gällande konsumtion under året kvinnan blev gravid. Fler POPs var associerade till mängden fisk konsumerad under tonårstiden än till den mängd som kvinnorna uppgav sig ha ätit under året de blev gravida. Kvinnorna uppgav också att de hade ätit mer fet östersjöfisk under tonåren än året de blev gravida. Sam-mantaget pekar resultaten mot att kvinnornas kostvanor under tonårstiden har påverkat kroppsbelastningen av POPs under graviditeten. Livsmedelsverket råd gällande bl.a. fet östersjöfisk siktar mot att begränsa kroppsbelastningen av POPs under graviditeten. Eftersom de långlivade ämnena ackumuleras i kroppen under lång tid så gäller råden redan för flickor innan puberteten. Den ökade kroppsbelastningen hos gravida som uppgav hög konsumtion av fet östersjöfisk under tonåren stärker grunden för Livsmedelsverkets råd till unga flickor.

Resultaten antyder alltså att kvinnornas exponering för POPs från fet östersjöfisk var högre under tonårstiden än under året de blev gravida. Detta bekräftas av studier som visar att halterna av POPs i strömming från Östersjön och Bottniska viken var klart högre under 70- och början av 80-talet, då kvinnorna var i tonårsåldern, än i slutet av 90-talet då kvinnorna blev gravida första gången (10). Resultaten visar att det är viktigt att samla in information om kostvanor under en längre period innan provtagning. Det bästa vore om det gick att följa en grupp individers kostvanor under hela uppväxten fram till graviditeten.

Kvinnornas äggkonsumtion i tonårsåldern var den enda kostvariabel som, förutom fiskkonsumtion, tycktes vara positivt associerad till serumnivåerna av POPs (CB 180, HCB,  $\beta$ -HCH och *trans*-nonaklor). Detta är lite förvånande eftersom konsumtion av ägg endast ger ett litet bidrag till det nuvarande intaget av POPs från livsmedel, i medeltal < 5 % (30). Livsmedelsverkets kontroll av PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter i livsmedel under 70-talet har heller inte antytt att POP-halterna i svenska ägg var anmärkningsvärt höga i förhållande till halter i kött och mejeriprodukter (82). Vi fann heller inga starka korrelationer mellan ägg och fiskkonsumtion under tonårsperioden, som skulle kunna förklara sambandet mellan äggkonsumtion och halter av vissa föreningar ( $r < 0,31$ ). Även



om vi inte kan utesluta att sambanden beror på slumpen, så kan det finnas viktiga förklarande faktorer som vi inte studerat och som samvarierar med äggkonsumtionen under tonårsperioden.

### **Kostvanor och intag av PCB, *p,p'*-DDE och dioxin-lika POPs**

Inga samband erhöles mellan serumnivåer av CB 153,  $\Sigma$ PCB och *p,p'*-DDE och beräknat intag av samma föreningar från livsmedel under året kvinnorna blev gravida. En intagsberäkning kan sägas innebära en viktning av konsumtionen av olika livsmedelstyper med avseende på halt av de olika föreningarna, genom att mängden livsmedel som varje individ konsumerat multipliceras med livsmedlens medelhalt av POPs. I regressionsanalysen av samband mellan konsumtion av olika livsmedelsgrupper under året kvinnorna blev gravida och serumhalter av POPs fann vi endast svaga samband mellan serumhalter av vissa PCB-föreningar och konsumtion av fet fisk. Inga samband erhöles mellan kostvanor och halten av *p,p'*-DDE i serum. Det är därför inte förvånande att samband saknades mellan serumhalter av PCB och *p,p'*-DDE och totalintag av föreningarna från alla studerade livsmedel.

Som tidigare påpekats är våra konsumtionsdata osäkra, bland annat eftersom det är svårt att svara korrekt på kostenkäter. Det finns också osäkerheter gällande de kemiska analysdata som använts i intagsberäkningarna, eftersom medelvärdet för POPs i vissa livsmedel endast är baserade på några få analyser. I intagsberäkningarna har vi heller inte kunnat ta hänsyn till den normala variationen av POP-halter i livsmedel. Intagsberäkningarna generade dock resultat som är värda att diskutera.

I den statistiska analysen delades kvinnorna upp i tre grupper; kvinnor födda i nordiska länder och boende i Uppsalatrakten, kvinnor födda i nordiska länder och boende i kusttrakterna, samt kvinnor födda i utomnordiska länder och boende i båda områdena. Kostvanorna för dessa tre grupper skilde sig inte markant, även om kvinnor från kusttrakten angav en något högre konsumtion av fet fisk från Östersjön (strömming och östersjö lax) och kvinnor födda i utomnordiska länder uppgav en högre konsumtion av mjölkfett. Den något högre konsumtionen av fet östersjöfisk bland kustkvinnorna stämde överens med vår hypotes att dessa kvinnor konsumerar sådan fisk oftare än kvinnor från Uppsalatrakten.

Mer än hälften av de deltagande kvinnorna uppgav att de inte åt fet östersjöfisk alls under året de blev gravida. Kvinnorna från kusttrakten hade en mediankonsumtion av på cirka 1 g/dag, motsvarande cirka 3 portioner per år (125 g/portion). Livsmedelsverkets kostråd gällande fet östersjöfisk ligger som tidigare nämnts på 1 portion per månad för flickor och kvinnor i barnafödande ålder. Bland studiedeltagarna uppgav 8 % av kvinnorna (19 av 249) att de ätit fet östersjöfisk mer än en gång per månad under året de blev gravida. I Livsmedelsverkets kostundersökning Riksmaten 1997-98 uppgav cirka 12 % av kvinnorna i åldern 17-40 år att de åt fet östersjöfisk mer än 1 gång/månad (83). I Socialstyrelsens undersökning "Barnens miljöhälsoenkät 2003" (BMHE) uppgav 3 %

av mammor till 8-månaders spädbarn att de åt strömming en gång per månad eller mer (84). För mammorna med den lägsta familjeinkomsten var siffran 6 %. Bland 4- och 12-åriga barn hade cirka 5 % en konsumtion av strömming på 1 gång/månad eller oftare (84). Sammantaget tyder resultaten på att flickor och kvinnor i barnafödande ålder i regel följer Livsmedelsverkets kostråd. I BMHE angav 77 % av mammorna att de kände till kostråden för fisk (84).

Det beräknade medianintaget av PCDD/DF och dioxin-lika PCBer bland de deltagande förstföderna uppskattades till 0,9 pg TEQ/kg kroppsvikt och dag, vilket är ca hälften av EUs tolerabla dagliga intag för dioxiner och dioxin-lika PCBer, baserat på utvecklingseffekter hos råttor (TDI: 2 pg TEQ/kg/d) (14). Bland Uppsalakvinnorna låg intaget för den 95e percentilen på samma nivå som TDI, dvs 5 % (15) av kvinnorna hade ett intag på samma nivå som TDI eller högre. Dessa uppskattningar av intaget stämmer förvånansvärt väl överens med medianintaget för deltagande kvinnor i åldern 17-40 år från Riksmaten (0,9 pg TEQ/kg/dag) och 95e percentilen för intag (2 pg TEQ/kg/dag) (83). Intagsberäkningen baserat på konsumtionsdata från Riksmaten antyder alltså också att cirka 5 % av kvinnorna i barnafödande ålder överskrider TDI.

Bland Uppsalakvinnorna uppgav 60 % (9) av kvinnorna som låg över TDI att de konsumerade fet östersjöfisk mer än 1 gång per månad. Detta visar att kvinnor som inte följer Livsmedelsverkets kostråd riskerar att överskrida TDI. Övriga kvinnor som låg över TDI uppgav ofta en hög konsumtion av annan fet fisk (10-29 g/dag), som inte är lika förorenad som strömming och östersjöfax. Endast två kvinnor låg över TDI om konsumtionen av fet fisk i allmänhet exkluderades. Ingen av de deltagande förstföderna gick över TDI genom att bara äta andra livsmedel än fisk. Totalt sett verkar alltså konsumtion av fet östersjöfisk på en nivå över kostrådet 1 gång/månad vara den viktigaste riskfaktorn för ett över-skridande av TDI, även om en hög konsumtion av fisk i allmänhet och fet fisk i synnerhet i enstaka fall också kan innebära att TDI överskrids.

Medianintaget av  $\Sigma$ PCB (5,5 ng/kg/dag), CB153 (1,5 ng/kg/dag) och *p,p'*-DDE (3,1 ng/kg/dag) bland förstföderna låg på samma nivåer som medianintaget bland kvinnor i åldersgruppen 17-40 år i Riksmaten ( $\Sigma$ PCB: 5,8-7,6 ng/kg/d; CB 153: 1,4-2,1 ng/kg/dag; *p,p'*-DDE: 2,6-3,5) (30). Liksom i fallet med beräkningen av TEQ-intag, så användes samma PCB- och *p,p'*-DDE-haltdata för livsmedlen i båda studierna. WHO har tagit fram ett provisoriskt tolerabelt dagligt intag (PTDI) för DDT (inklusive *p,p'*-DDE) på 10 µg/kg kroppsvikt, baserat på utvecklingseffekter på hanrättor efter exponering under fosterstadiet (85). En jämförelse mellan det uppskattade intaget av *p,p'*-DDE bland förstföderna och PTDI visar att alla kvinnor låg klart under PTDI.

Inget TDI har hittills kunnat fastställas för blandningar av icke-dioxin-lika PCBer i livsmedel. Dessa blandningar skiljer sig från de tekniska blandningar som framställts och använts av industrin, på grund av att olika kongener i de tekniska blandningarna på olika sätt har biotransformerats, bioackumulerats i organismer och biomagnifierats i näringskedjor efter utsläpp. En internationell expertgrupp

inom WHO har dock föreslagit ett TDI för den tekniska blandningen Aroclor 1254 (20 ng/kg/dag), baserat på immunologiska effekter på apa (4). Expertgruppen före-slog att detta TDI också kan vara relevant för de blandningar som finns i bröst-mjölk. Apor som exponerats tidigt efter födseln för en ”bröstmjölksblandning” av PCB visade negativa beteendeeffekter vid liknande exponeringsnivåer som i den immunologiska studien med Aroclor 1254 (4). En jämförelse mellan förstföder-skornas intag och TDI för Aroclor 1254 visar att medianintaget bland förstföder-skorna ligger cirka 4 gånger lägre än TDI. Även intaget vid den 95e percentilen ligger lägre, men det finns enstaka kvinnor som ligger över TDI.

Vi kunde inte göra en intagsberäkning baserad på kvinnornas konsumtion av livsmedel under perioden då de gick i årskurs 7, eftersom kunskapen om halter av POPs i livsmedel under denna period är bristfällig. Kvinnorna uppgav dock att de åt mer av de flesta livsmedel under tonårsperioden än året de blev gravida. Halterna av POPs i livsmedel var sannolikt också högre under tonårsperioden, eftersom halterna i miljön var högre då (6, 10, 86). Detta pekar mot att fler kvinnor hade intag över TDI för dioxiner och dioxin-liknande PCBer under tonårsperioden.

### **Bortfallsanalys**

De deltagande förstföderskorna rekryterades i tidig graviditet som kontroller i en fall-kontrollstudie av tidiga missfall (24). Bland de 1 037 tillfrågade kvinnorna tackade 953 kvinnor ja till att delta (92 %). I nästa steg tillfrågades endast förstföderskor i sen graviditet, eftersom vi ville komma ifrån problematiken med den kraftiga utsöndringen av POPs under amning. Det innebär att vi rekryterat kvinnor under den period då de haft de högsta nivåerna av POPs i kroppen (under den första graviditeten), och inte rekryterat omföderskor som eliminerat en stor mängd POPs ur kroppen genom amning.

Bland förstföderskorna var det mycket tillfredsställande att en så hög andel (82 %) lämnade serumprov. Analysen av eventuella skillnader i ålder och BMI mellan dem som tackade ja och de som avböjde visade att de som avstod var något yngre än de som lämnade prov. Eftersom ålder är starkt positivt associerad till kvinnornas kroppsbelastning av POPs skedde därför troligen ett bortfall av kvinnor som hade något lägre kroppsbelastningar än de som deltog. Vi fick ett ytterligare bortfall bland deltagande kvinnor när de tillfrågades om att svara på en kostenkät (77 % av de som lämnade serumprover tackade ja). Bortfallsanalysen visade att vi i detta fall tappade kvinnor som hade något lägre kroppsbelastningar av framför allt PCB än bland dem som svarat på enkäten. I detta fall kvarstod den något lägre halten i serum efter justering för de viktigaste förklarande faktorerna, vilket visar att de kvinnor som tackat nej skiljer sig från de som tackat ja gällande för oss okända faktorer som är associerade till serumnivåerna av PCB.

De deltagande kvinnorna kommer sannolikt från en mer homogen population än den svenska befolkningen totalt (87). Kvinnorna var alla svensktalande, vilket innebär att nyligen invandrade kvinnor inte finns med i materialet. De flesta

bodde i närheten av Uppsala, och rökning under graviditet är något mindre vanligt i Uppsala län än i övriga Sverige (87). Resultat från en studie av regionala skillnader i halter av PCB i bröstmjölkskropp bland förstföderskor visar dock att det inte föreligger markanta skillnader i kroppsbelastning av PCB mellan kvinnor från Malmö-, Göteborgs-, Uppsala- och Lycksele-regionerna (88). Detta tyder på att nivåerna av PCB bland Uppsalakvinnorna är representativa för den allmänna populationen av förstföderskor i Sverige, som är födda i landet och som inte har eller har haft mycket speciella kostvanor (t ex extrem konsumtion av fet östersjöfisk). De funna sambanden mellan de viktigaste förklarande faktorerna och serumnivåer av POPs gäller därför sannolikt också för övervägande delen av den svenska populationen av förstföderskor. Vi kan dock ha missat vissa svaga samband eftersom vår studie inte omfattar hela den vidd av serumnivåer av POPs som finns i Sverige.

### **Jämförelser av POP-halter i serum/plasma**

De PCB kongener som förelåg i de lägsta halterna i serum bland förstföderskorna var CB 28 (triklorerad), CB 52 (tetraklorerad), CB 101 (pentaklorerad) och CB 167 (hexaklorerad). Flera av dessa kongener hittas också i låga halter i livsmedel, såsom fet fisk från ost- och västkusten (81). Variationen i serumhalt var dock hög för CB 28, CB 52 och CB 101 och hos enstaka kvinnor påvisades höga halter (>100 ng/g serumfett). En möjlig förklaring är att dessa kvinnor har exponerats för PCB härrörande från fogmassor i hus (89, 90). En svensk studie har visat att luft-nivåerna av lågklorerade PCBer är förhöjda i hus där väggarna tätats med fog-massa innehållande PCB (90). Personer som bor eller arbetar i denna typ av hus har också förhöjda blodhalter av de lågklorerade PCBerna (89).

Vi fann starka korrelationer mellan serumhalterna av vissa kongener inom PCB-gruppen, främst mellan di-*orto*-PCBerna CB 138, CB 153, och CB 180. Korrelationerna mellan di-*orto*-PCBer och mono-*orto*-PCBer var mindre starka, medan korrelationerna mellan dessa PCB-grupper och lågklorerade PCBer var svaga. Bland bekämpningsmedlen/metaboliter fann vi en stark korrelation mellan halter av *trans*-nonaklor och oxy-klordan, medan korrelationerna mellan övriga föreningar var mindre starka. Dessa resultat liknar korrelationerna bland äldre svenska män och kvinnor (36, 44).

Jämförelser av POP-halter i serum/plasma mellan studier är svåra att göra, framför allt på grund av att olika analysmetoder av skiftande kvalitet använts. Halterna av PCB (CB 118 och CB 153) i vår studie ligger dock på samma nivå som rapporterade serum/plasmahalter bland gravida från Finland (Åland), Sverige (Stockholm) och Belgien (22, 38, 39), som provtagits under samma tidsperiod (något senare för Stockholmsstudien). Halterna var något lägre än de som uppmätts bland grupper av gravida från USA, Holland, Kanada och Tyskland där samband mellan kvinnornas kroppsbelastning av PCB under graviditet och hälsoeffekter på avkomman indikerats (1, 40, 42). Skillnaderna är dock inte stora och de uppmätta halterna bland Uppsalakvinnorna överlappar i många fall haltintervallen i dessa kohorter.

Medianhalterna av HCB,  $\beta$ -HCH och  $p,p'$ -DDE bland förstföderskorna låg också på samma nivå som de som rapporterats från andra industrialiserade länder (22, 47). Halterna låg dock lägre än bland gravida som provtagits under tidsperioder då klorerade bekämpningsmedel fortfarande användes, eller i länder där användningen historiskt varit större än i Sverige (48, 50-52).

Halterna av POPs i serum bland förstföderskorna sjönk kontinuerligt under studieperioden 1996-1999. Den uppskattade minskningshastigheten är dock osäker på grund av den korta tidsperiod som studerades. En bättre uppskattning av minskningshastigheten har erhållits från en bröstmjölksstudie mellan 1996-2003, där Uppsalakvinnorna också deltog. Vi använde den uppskattade minskningshastigheten för CB 153 på cirka 8 % per år för att uppskatta medelhalten av CB 153 bland förstföderskor i Uppsala 2005. Den beräknade medianhalten av CB 153 för 2005 låg på cirka hälften av medianhalten 1996. Trenden av minskande kroppsbelastningar hos gravida och ammande kvinnor i Sverige (7, 9) innebär ökande marginaler till kroppsbelastningar funna i kohorter där hälsoeffekter antyts. Eventuella risker för liknande effekter i Sverige minskar alltså.

### **Risker**

Det är svårt att avgöra om de nivåer av POPs som uppmätts bland Uppsalakvinnorna under graviditeten har inneburit en hälsorisk för barnen efter födseln. Det finns inga internationellt fastslagna risknivåer för PCBer och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter i serum hos gravida kvinnor.

I en svensk studie av samband mellan kroppsbelastningen av CB 153 under graviditeten hos kvinnor i yrkesfiskarfamiljer och födelsevikt hos deras barn fann dock Rylander et al. (91) en signifikant ökad risk att föda barn med låg födelsevikt vid en serumhalt av CB 153 på 300-400 ng/g fett eller högre hos modern under året hon blev gravid. Uppsalakvinnorna låg klart under denna nivå, men jämförelsen är osäker eftersom yrkesfiskarkvinnornas kroppsbelastning under graviditeten hade beräknats bakåt från mätningar gjorda när kvinnorna var äldre.

Vissa forskare har bland gravida kvinnor försökt definiera riktvärden för PCB-nivåer som satts i samband med utvecklingseffekter hos barnen efter födseln. Dessa riktvärden baseras på antagandet att det finns ett orsakssamband mellan PCB-exponering under fosterstadiet och de hälsoeffekter som studerats. Även om studier från olika delar av USA, Nederländerna och Tyskland har funnit statistiska samband mellan PCB-exponering under fosterstadiet och subtila effekter på CNS hos barn (45), så är det osäkert om sambanden är kausala. Konfounding är tänkbar eftersom det finns andra substanser, såsom polyklorerade dibenso- $p$ -dioxiner och dibensofuraner, vars halter i mer eller mindre hög grad samvarierar med PCB-halterna i kroppen (92), och som skulle kunna bidra till de observerade sambanden. Det går heller inte att utesluta konfounding av hittills okända livsstils-faktorer eller persistenta miljöföroreningar som samvarierar med PCB-halten och som egentligen är de verkliga orsakerna till de observerade

effekterna. Jämförelser mellan olika studier försvåras också av att olika analysmetoder för PCB har använts och att metoder för testning av barnens utveckling varierat mellan studier (1).

Tilson *et al.* (45) föreslog att 1 µg PCB/g fett var den högsta PCB-nivån i bröstmjolk som inte orsakade effekter på centrala nervsystemet (CNS) hos barn i USA. Detta riktvärde togs fram från studier av samband mellan PCB-exponering under fosterstadiet och beteende- och utvecklingseffekter på barn efter födseln (45). Preliminära resultat visar att det finns en stark korrelation mellan PCB-nivåer i bröstmjolk och halter i serum under sen graviditet bland Uppsalakvinnorna (93). Därför skulle 1 µg PCB/g fett i serum kunna användas som ett riktvärde för en högsta nivå som inte orsakar effekter på CNS bland barnen till Uppsalakvinnorna. Innan en sådan jämförelse kan göras måste dock en omräkning av PCB-halterna från USA göras, eftersom dessa studier använt andra analysmetoder (1). En kongenerspecifik analys av prover från de nord-amerikanska studierna visade att 1 µg PCB/g fett motsvaras av cirka 200 ng CB 153/g fett (1). En jämförelse mellan de uppmätta halterna av CB 153 bland Uppsalakvinnorna och riktvärdet 200 ng CB 153/g fett visar att alla Uppsalakvinnor hade halter av CB 153 som låg lägre än riktvärdet i de amerikanska studierna.

I en senare studie har Jacobson *et al.* (94) uppskattat så kallade ”benchmark-doser” (BMD) för effekter på barns intellektuella utveckling efter exponering under fosterstadiet. Dessa skattningar baserades på resultat från samma nordamerikanska kohorter som användes i studien av Tilson *et al.* (45). Forskarna beräknade den PCB-nivån i blodet hos gravida kvinnor som motsvarade en fördubbling av risken (från 5 till 10 %) att prestera sämre i de psykologiska testerna jämfört med det resultat som låg mer än en standardavvikelse under medelresultatet. BMD för denna riskökning beräknades till 0,58 µg PCB/g fett, vilket motsvaras av cirka 120 ng CB 153/g fett. En jämförelse med halter bland Uppsalakvinnorna visar att 23 kvinnor ligger över denna halt av CB 153 i sen graviditet (cirka 7 % av kvinnorna).

Vid en närmare granskning av resultaten fann vi att de kvinnor som låg över riktvärdet 120 ng/g fett var något äldre (median: 32 år) än övriga kvinnor (median: 28 år). Dessutom hade fler av de kvinnor som låg över 120 ng/g provtagits tidigare under studieperioden (median: 1,1 år från start av studien 1996) än de kvinnor som låg under riktvärdet (median: 2,3 år från start). Detta visar att det var äldre kvinnor som provtagits i början av studien som löpte störst risk att ligga över det föreslagna riktvärdet. Detta är inte överraskande eftersom de äldre kvinnorna hade haft längre tid på sig att ackumulera PCB i kroppen under graviditeten än yngre kvinnor, och de utsattes också för högre nivåer av PCB under uppväxten. Kvinnor som blev gravida i början av studieperioden fick också en högre PCB-exponering under uppväxten än de kvinnor som fick barn i slutet av studieperioden.

Sammantaget visar resultaten på ökande marginalerna mellan kroppsbelastningarna hos gravida kvinnor i Sverige och föreslagna riktvärden för ökad risk för effekter på CNS hos barn. Troligen finns det dock fortfarande gravida kvinnor i Sverige som ligger över de kroppsbelastningar av PCB som misstänks

öka risken för subtila negativa effekter på barns utveckling. Det är därför viktigt att samhället fortsätter ansträngningarna att identifiera och eliminera kvarvarande källor för PCB-förorening av miljön.

För de andra miljöföroreningar som studerats (HCB,  $\beta$ -HCH, *trans*-nonaklor, oxy-klordan, och DDT-föreningar) finns, liksom i fallet med PCBer, inga internationellt fastslagna riktvärden för säkra serumnivåer, och för dessa ämnen är det för tidigt att dra slutsatser om eventuella risker. Studier av samband mellan barns exponering för *p,p'*-DDE under fosterstadiet/amning och akuta infektioner, såsom öroninfektioner, tyder dock på att de uppmätta nivåerna bland Uppsalammammorna ligger i samma storleksordning som de nivåer där en ökad risk för öroninfektioner har antytts (95, 96). I detta fall skulle kvinnor som exponerats för höga nivåer av DDT-föreningar under uppväxten i länder med stor användning av bekämpningsmedlet ha en större risk för eventuella hälsoeffekter på barnet.

## Slutsatser

Vi fann starka samband mellan serumhalter av PCB och klorerade pesticider/metaboliter i sen graviditet och förklarande faktorer såsom kvinnornas ålder, provtagningsår, och födelseland. I enstaka fall hittade vi också samband mellan POP-halt i serum och antal månader kvinnorna själva blivit ammade tidigt efter födseln. Flera av dessa samband kan förklaras av skillnader i exponering under uppväxten, beroende på när och var kvinnorna levde under denna period. De kostvanor som visade starkast samband med serumhalter var kvinnornas konsumtion av fet östersjöfisk, under tonårsperioden (årskurs 7), vilket understryker betydelsen av tidiga exponeringar för slutlig kroppsbelastning under graviditeten. Det är därför viktigt att hålla nere exponeringarna redan under tidig uppväxt.

Mer kortsiktiga förklarande faktorer såsom BMI graviditet och viktförändring under graviditet var också associerade till kvinnornas kroppsbelastning. Data gällande mammans viktrelaterade förklarande faktorer bör därför samlas in när eventuella hälsoeffekter av fosterexponering för POPs ska studeras.

De uppmätta kroppsbelastningarna av PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter bland Uppsalakvinnorna var klart lägre än de kroppsbelastningar som uppmäts under 70-talet i Sverige. Nivåerna av PCB ligger dock fortfarande i närheten, och i vissa fall över, de nivåer som misstänks öka risken för subtila hälsoeffekter på barn efter exponering under fosterstadiet. Om PCB nivåerna bland förstföderskor fortsätter att minska i framtiden, så kommer dock marginalerna till de nivåer som misstänks öka risken för hälsoeffekter att förbättras ytterligare.

Medianintaget av dioxiner och dioxin-lika PCBer från livsmedel bland förstföderskorna var cirka hälften så högt som det TDI EUs vetenskapliga experter tagit fram. Vissa kvinnor med hög konsumtion av fet fisk, i synnerhet fet östersjöfisk, låg dock över TDI, vilket visar att halterna av dessa föreningar fortfarande är för höga i vissa livsmedel. Det är därför viktigt att samhället fortsätter ansträngningarna att identifiera och eliminera kvarvarande föroreningskällor i Sverige.

## Tack till

barnmorskorna Irma Häggbom, Ragnhild Cnattingius, Margareta Aveskog, Ingela Wessén, Astrid Bengtsson och Marianne Leimar för gott samarbete och hjälp med rekrytering, intervjuer och provtagning. Lotta Larsson och Lena Hansson tackas för insatserna på analyslaboratoriet, och Ingrid Gadhasson och Elvy Netzel för provhantering och administrativt arbete. Sist men inte minst tackas de deltagande mödrarna som möjliggjorde genomförandet av studien.



## Referenser

1. Longnecker MP, Wolff MS, Gladen BC, Brock JW, Grandjean P, Jacobson JL, Korrick SA, Rogan WJ, Weisglas-Kuperus N, Hertz-Picciotto I, Ayotte P, Stewart P, Winneke G, Charles MJ, Jacobson SW, Dewailly E, Boersma ER, Altshul LM, Heinzow B, Pagano JJ, Jensen AA. Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 111:65-70(2003).
2. Swain WR. Effects of organochlorine chemicals on the reproductive outcome of humans who consumed contaminated Great Lakes fish: an epidemiologic consideration. *J Toxicol Environ Health* 33:587-639(1991).
3. Brouwer A, Ahlborg UG, Van den Berg M, Birnbaum LS, Boersma ER, Bosveld B, Denison MS, Gray LE, Hagmar L, Holene E, et al. Functional aspects of developmental toxicity of polyhalogenated aromatic hydrocarbons in experimental animals and human infants. *Eur J Pharmacol* 293:1-40(1995).
4. WHO. Polychlorinated Biphenyls: Human Health Effects. Concise International Chemical Assessment Document, Vol 55. Geneva:WHO, 2003.
5. Bernes C. Persistent Organic Pollutants. A Swedish View of an International Problem. Stockholm:Swedish Environmental Protection Agency, 1998.
6. Bignert A, Olsson M, Persson W, Jensen S, Zakrisson S, Litzen K, Eriksson U, Haggberg L, Alsberg T. Temporal trends of organochlorines in Northern Europe, 1967-1995. Relation to global fractionation, leakage from sediments and international measures. *Environ Pollut* 99:177-98(1998).
7. Noren K, Meironyte D. Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years. *Chemosphere* 40:1111-23(2000).
8. Liem AK, Furst P, Rappe C. Exposure of populations to dioxins and related compounds. *Food Addit Contam* 17:241-59(2000).
9. Lignell S, Darnerud PO, Aune M, Törnkvist A, Glynn AW. Polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides/metabolites in breast milk from primiparae women in Uppsala County, Sweden - levels and trends 1996-2003. Uppsala: The Swedish National Food Administration, 2004.
10. Bignert A. Comments concerning the National Swedish Contaminant Monitoring Programme in Marine Biota. Stockholm: The Swedish Museum of Natural History, 2002.
11. Darnerud PO, Glynn AW, Andersson O, Atuma S, Johnsson H, Linder CE, Becker W. Bakgrund till de reviderade kostråden. PCB och dioxiner i fisk. *Vår Föda*:10-21(1995).
12. Glynn AW, Darnerud PO, Andersson Ö, Atuma S, Johnsson H, Linder CE, Becker W. Revised fish consumption advisory regarding PCBs and dioxins. Technical Report 4/96. Uppsala, Sweden: Swedish National Food Administration, 1996.
13. WHO. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls 48. Geneva, 2001.
14. SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food CS/CNTM/DIOXIN/20 final. Brussels, 2001.
15. Rogan WJ. PCBs and cola-colored babies: Japan, 1968, and Taiwan, 1979. *Teratology* 26:259-61(1982).
16. Yu ML, Hsu CC, Gladen BC, Rogan WJ. In utero PCB/PCDF exposure: relation of developmental delay to dysmorphology and dose. *Neurotoxicol Teratol* 13:195-202(1991).
17. Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect* 111:357-576(2003).
18. Hagmar L. Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 13:1021-8(2003).

19. Boersma ER, Lanting CI. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins. Consequences for longterm neurological and cognitive development of the child lactation. *Adv Exp Med Biol* 478:271-87(2000).
20. Tryphonas H. Approaches to detecting immunotoxic effects of environmental contaminants in humans. *Environ Health Perspect* 109 Suppl 6:877-84(2001).
21. Kimbrough RD, Krouskas CA. Human exposure to polychlorinated biphenyls and health effects: a critical synopsis. *Toxicol Rev* 22:217-33(2003).
22. Covaci A, Jorens P, Jacquemyn Y, Schepens P. Distribution of PCBs and organochlorine pesticides in umbilical cord and maternal serum. *Sci Total Environ* 298:45-53(2002).
23. Ayotte P, Muckle G, Jacobson JL, Jacobson SW, Dewailly E. Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environ Health Perspect* 111:1253-8(2003).
24. Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, Blot WJ, McLaughlin JK, Petersson G, Rane A, Granath F. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 343:1839-45(2000).
25. Vaz R, Slorach SA, Hofvander Y. Organochlorine contaminants in Swedish human milk: studies conducted at the National Food Administration 1981-1990. *Food Addit Contam* 10:407-18(1993).
26. Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. *Am J Public Health* 76:172-7(1986).
27. Socialstyrelsen. Medicinska födelseregistret, vol 1996-1999. Stockholm:Epidemiologiskt Centrum, Socialstyrelsen, 2004.
28. Livsmedelsverket. Vikttabell. Uppsala: Livsmedelsverket, 1999.
29. Arnemo M, Becker W, Bergström L, Engerhardt Barbieri H, Munoz M, Ohlander E-M, Torelm I. Livsmedelstabell. Energivården och näringämnen 2002. Uppsala: Livsmedelsverket, 2002.
30. Lind Y, Darnerud PO, Aune M, Becker W. Exposure to organohalogens in food - Intake calculations of  $\Sigma$ PCB, PCB-153,  $\Sigma$ DDT, p,p'-DDE, PCDD/DF, dioxin-like PCB, PBDE och HBCD based on the food consumption survey Riksmaten 1997-98 [in Swedish]. Report 26. Uppsala, Sweden: National Food Administration, 2002.
31. Bjerselius R, Darnerud PO, Andersson O. Delrapport 1 - dioxinanalyser av fet fisk från Sverige 2000-2001 (Livsmedelsverket, ed). Uppsala:[http://www.slv.se/templates/SLV\\_Page\\_9595.aspx](http://www.slv.se/templates/SLV_Page_9595.aspx), 2004.
32. Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld AT, Brunstrom B, Cook P, Feeley M, Giesy JP, Hanberg A, Hasegawa R, Kennedy SW, Kubiak T, Larsen JC, van Leeuwen FX, Liem AK, Nolt C, Peterson RE, Poellinger L, Safe S, Schrenk D, Tillitt D, Tysklind M, Younes M, Waern F, Zacharewski T. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 106:775-92(1998).
33. Becker W, Pearson M. Riksmaten 1997-98. Kostvanor och näringsintag i Sverige. Uppsala: Avdelningen för Information och Nutrition, Livsmedelsverket, 2002.
34. Atuma SS, Aune M. Method for the determination of PCB congeners and chlorinated pesticides in human blood serum. *Bull Environ Contam Toxicol* 62:8-15(1999).
35. Schmid K, Lederer P, Goen T, Schaller KH, Strebl H, Weber A, Angerer J, Lehnert G. Internal exposure to hazardous substances of persons from various continents: investigations on exposure to different organochlorine compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 69:399-406(1997).
36. Glynn AW, Wolk A, Aune M, Atuma S, Zettermark S, Maehle-Schmid M, Darnerud PO, Becker W, Vessby B, Adami HO. Serum concentrations of organochlorines in men: a search for markers of exposure. *Sci Total Environ* 263:197-208(2000).

37. Grimvall E, Rylander L, Nilsson-Ehle P, Nilsson U, Stromberg U, Hagmar L, Ostman C. Monitoring of polychlorinated biphenyls in human blood plasma: methodological developments and influence of age, lactation, and fish consumption. *Arch Environ Contam Toxicol* 32:329-36(1997).
38. Hagmar L, Becher G, Heikkila A, Frankman O, Dyremark E, Schutz A, Ahlberg UG, Dybing E. Consumption of fatty fish from the Baltic Sea and PCB in whole venous blood, plasma and cord blood from delivering women in the Aland/Turku archipelago. *J Toxicol Environ Health A* 53:581-91(1998).
39. Guvenius DM, Aronsson A, Ekman-Ordeberg G, Bergman A, Noren K. Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenyls, and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect* 111:1235-41(2003).
40. Koopman-Esseboom C, Huisman M, Weisglas-Kuperus N, Boersma ER, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Dioxin and PCB levels in blood and human milk in relation to living areas in The Netherlands. *Chemosphere* 29:2327-38(1994).
41. Soechitram SD, Athanasiadou M, Hovander L, Bergman A, Sauer PJ. Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environ Health Perspect* 112:1208-12(2004).
42. Muckle G, Ayotte P, Dewailly EE, Jacobson SW, Jacobson JL. Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect* 109:1291-9(2001).
43. Fangstrom B, Athanasiadou M, Grandjean P, Weihe P, Bergman A. Hydroxylated PCB metabolites and PCBs in serum from pregnant Faroese women. *Environ Health Perspect* 110:895-9(2002).
44. Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PO, Bjerselius R, Vainio H, Weiderpass E. Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations. *Environ Health Perspect* 111:349-55(2003).
45. Tilson HA, Jacobson JL, Rogan WJ. Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: cross-species comparisons. *Neurotoxicol Teratol* 12:239-48(1990).
46. Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 97:700-6(1996).
47. Wolff MS, Deych E, Ojo F, Berkowitz GS. Predictors of organochlorines in New York City pregnant women, 1998-2001. *Environ Res* 97:170-7(2005).
48. Sarcinelli PN, Pereira AC, Mesquita SA, Oliveira-Silva JJ, Meyer A, Menezes MA, Alves SR, Mattos RC, Moreira JC, Wolff M. Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant women in Rio de Janeiro. *Environ Res* 91:143-50(2003).
49. Deutch B, Hansen JC. High human plasma levels of organochlorine compounds in Greenland. Regional differences and lifestyle effects. *Dan Med Bull* 47:132-7(2000).
50. Sandanger TM, Odland JO, Tkachev A, Burkow IC. Persistent organic pollutants in plasma of delivering women from Arkhangelsk. *Sci Total Environ* 306:171-8(2003).
51. van der Ven K, van der Ven H, Thibold A, Bauer O, Kaisi M, Mbura J, Mgaya HN, Weber N, Diedrich K, Krebs D. Chlorinated hydrocarbon content of fetal and maternal body tissues and fluids in full term pregnant women: a comparison of Germany versus Tanzania. *Hum Reprod* 7 Suppl 1:95-100(1992).
52. James RA, Hertz-Picciotto I, Willman E, Keller JA, Charles MJ. Determinants of serum polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides measured in women from the child health and development study cohort, 1963-1967. *Environ Health Perspect* 110:617-24(2002).

53. Stellman SD, Djordjevic MV, Muscat JE, Gong L, Bernstein D, Citron ML, White A, Kemeny M, Busch E, Nafziger AN. Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7:489-96(1998).
54. Pauwels A, Covaci A, Weyler J, Delbeke L, Dhont M, De Sutter P, D'Hooghe T, Schepens PJ. Comparison of persistent organic pollutant residues in serum and adipose tissue in a female population in Belgium, 1996-1998. *Arch Environ Contam Toxicol* 39:265-70(2000).
55. Glynn AW, Wernroth L, Atuma S, Linder CE, Aune M, Nilsson I, Darnerud PO. PCB and chlorinated pesticide concentrations in swine and bovine adipose tissue in Sweden 1991-1997: spatial and temporal trends. *Sci Total Environ* 246:195-206(2000).
56. WHO. DDT and its derivatives. Geneva: WHO, 1979.
57. WHO. Lindane. Geneva: WHO, 1991.
58. WHO. DDT use in malaria prevention and control. In: Note for the Press. Geneva:WHO, 2000.
59. Slorach S, Vaz R. Assessment of human exposure to selected organochlorine compounds through biological monitoring. Uppsala, Sweden: Swedish National Food Administration, 1983.
60. Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT, Jr., Henderson LO, Needham LL. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ Contam Toxicol* 18:495-500(1989).
61. Chevrier J, Dewailly E, Ayotte P, Mauriege P, Despres JP, Tremblay A. Body weight loss increases plasma and adipose tissue concentrations of potentially toxic pollutants in obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:1272-8(2000).
62. Imbeault P, Chevrier J, Dewailly E, Ayotte P, Despres JP, Tremblay A, Mauriege P. Increase in plasma pollutant levels in response to weight loss in humans is related to in vitro subcutaneous adipocyte basal lipolysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1585-91(2001).
63. Walford RL, Mock D, MacCallum T, Laseter JL. Physiologic changes in humans subjected to severe, selective calorie restriction for two years in biosphere 2: health, aging, and toxicological perspectives. *Toxicol Sci* 52:61-5(1999).
64. Hoyer AP, Jorgensen T, Grandjean P, Hartvig HB. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 11:177-84(2000).
65. Wolff MS, Berkowitz GS, Brower S, Senie R, Bleiweiss IJ, Tartter P, Pace B, Roy N, Wallenstein S, Weston A. Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women. *Environ Res* 84:151-61(2000).
66. Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N, Toniolo P. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:271-7(2000).
67. Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE, Jr., Schussler N, Taylor PR. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control* 10:1-11(1999).
68. Laden F, Neas LM, Spiegelman D, Hankinson SE, Willett WC, Ireland K, Wolff MS, Hunter DJ. Predictors of plasma concentrations of DDE and PCBs in a group of U.S. women. *Environ Health Perspect* 107:75-81(1999).
69. Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 337:1253-8(1997).
70. Schildkraut JM, Demark-Wahnefried W, DeVoto E, Hughes C, Laseter JL, Newman B. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:179-83(1999).

71. Karmaus W, DeKoning EP, Kruse H, Witten J, Osius N. Early childhood determinants of organochlorine concentrations in school-aged children. *Pediatr Res* 50:331-6(2001).
72. Lanting CI, Fidler V, Huisman M, Boersma ER. Determinants of polychlorinated biphenyl levels in plasma from 42-month-old children. *Arch Environ Contam Toxicol* 35:135-9(1998).
73. Schantz SL, Jacobson JL, Humphrey HE, Jacobson SW, Welch R, Gasior D. Determinants of polychlorinated biphenyls (PCBs) in the sera of mothers and children from Michigan farms with PCB-contaminated silos. *Arch Environ Health* 49:452-8(1994).
74. Jacobson JL, Humphrey HE, Jacobson SW, Schantz SL, Mullin MD, Welch R. Determinants of polychlorinated biphenyls (PCBs), polybrominated biphenyls (PBBs), and dichlorodiphenyl trichloroethane (DDT) levels in the sera of young children. *Am J Public Health* 79:1401-4(1989).
75. Patandin S, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Koopman-Esseboom C, van Staveren WA, van der Paauw CG, Sauer PJ. Plasma polychlorinated biphenyl levels in Dutch preschool children either breast-fed or formula-fed during infancy. *Am J Public Health* 87:1711-4(1997).
76. Nawrot TS, Staessen JA, Den Hond EM, Koppen G, Schoeters G, Fagard R, Thijs L, Winneke G, Roels HA. Host and environmental determinants of polychlorinated aromatic hydrocarbons in serum of adolescents. *Environ Health Perspect* 110:583-9(2002).
77. Lackmann GM, Angerer J, Tollner U. Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. *Pediatr Res* 47:598-601(2000).
78. Rylander L, Dyremark E, Stromberg U, Ostman C, Hagmar L. The impact of age, lactation and dietary habits on PCB in plasma in Swedish women. *Sci Total Environ* 207:55-61(1997).
79. Jacobson JL, Jacobson SW. New methodologies for assessing the effects of prenatal toxic exposure and cognitive functioning in humans. In: *Toxic contaminants and ecosystem health: A Great Lakes focus* (Evans M, ed). New York:John Wiley and Sons, 1988;373-388.
80. Atuma S, Bergh A, Hansson L, Wicklund-Glynn A, Johnsson H. Non-ortho PCB levels in various fish species from the east and west coast of Sweden. *Chemosphere* 37:2451-7(1998).
81. Atuma SS, Linder CE, Wicklund-Glynn A, Andersson O, Larsson L. Survey of consumption fish from Swedish waters for chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls. *Chemosphere* 33:791-799(1996).
82. Linder CE, Norén K, Vaz R. Levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foods of animal origin sampled in Sweden, 1971-1980. *Vår Föda* 34:3-41(1982).
83. Ankarberg E, Petersson Grawé K. Uppdaterad intagsberäkning för dioxiner, dioxin-lika PCBer och metylkvicksilver via livsmedel 2004. Uppsala: Livsmedelsverket, 2005.
84. Hanberg A, Victorin K. Organiska miljöföroreningar. In: *Miljö-hälsorapport 2005*. Stockholm:Socialstyrelsen, 2005;196-210.
85. JMPR. Pesticide residues in food - 2002. Geneva: WHO, 2002.
86. Bignert A. Comments concerning the national Swedish monitoring programme in fresh water biota 2001. Stockholm: The Swedish Museum of Natural History, 2002.
87. Clausson B, Granath F, Ekobom A, Lundgren S, Nordmark A, Signorello LB, Cnattingius S. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol* 155:429-36(2002).
88. Lignell S, Glynn AW, Darnerud PO, Aune M, Bergdahl I, Barregård L, Bensryd I. Regional differences in levels of persistent organic pollutants in breast milk from primipara women in Uppsala, Göteborg, Lund and Lycksele (Sweden). Technical Report. Stockholm, Sweden: The Swedish Environmental Protection Agency, 2005.

89. Johansson N, Hanberg A, Wingfors H, Tysklind M. PCB in building sealant is influencing PCB levels in blood of residents. *Organohalogen Compounds* 63:381-384(2003).
90. Johansson N, Hanberg A, Bergek S, Tysklind M. PCB in sealant is influencing the levels in indoor air. *Organohalogen Compounds* 52:436-440(2001).
91. Rylander L, Stromberg U, Dyremark E, Ostman C, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. *Am J Epidemiol* 147:493-502(1998).
92. Glynn AW, Atuma S, Aune M, Darnerud PO, Cnattingius S. Polychlorinated biphenyl congeners as markers of toxic equivalents of polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in breast milk. *Environ Res* 86:217-28(2001).
93. Glynn AW. Personlig kommunikation.
94. Jacobson JL, Janisse J, Banerjee M, Jester J, Jacobson SW, Ager JW. A benchmark dose analysis of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect* 110:393-8(2002).
95. Karmaus W, Kuehr J, Kruse H. Infections and atopic disorders in childhood and organochlorine exposure. *Arch Environ Health* 56:485-92(2001).
96. Dallaire F, Dewailly E, Muckle G, Vezina C, Jacobson SW, Jacobson JL, Ayotte P. Acute infections and environmental exposure to organochlorines in Inuit infants from Nunavik. *Environ Health Perspect* 112:1359-65(2004).

1. Verksamhetsplan 2005.
2. Collaborative study of method for detection of *Escherichia coli* O157 in food – NMKL no 164, 1999, by C Normark.
3. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T–10 by C Åstrand and L Jorhem.
4. Utvärdering av första etappen av projektet God livsmedelskvalitet i Västernorrland av H Nordenfors och U Fäger.
5. Lunchmat i Uppsala 2001 – Undersökning av matens energi- och fettinnehåll av H Karlén Nilsson, M Arnemo och W Becker.
6. Projektinriktad kontroll 2004. Ursprung och identitet av kött infört från annat EU-land av U Evans Cederlund.
7. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, januari 2005 av C Normark och C Gunnarsson.
8. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components in Food, Round N-35, by L Merino.
9. Normerande inspektioner av storhushåll 2002–2003. Resultat från normerande inspektioner av storhushåll i samband med kommuninspektion av U Lantz och D Rosling.
10. A Risk Assessment of Uranium in Drinking Water by K Svensson, P O Darnerud and S Skerfving.
11. The Component Aspect Identifier – A Tool for Handling Food Component Information in a Food Database Management System by I Unwin and W Becker.
12. Rapportering om livsmedelstillsyn 2004 – Tillsynsmyndigheternas rapportering om livsmedelstillsyn av D Rosling.
13. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Dricksvatten 2005:1, mars av T Šlapokas och C Gunnarsson.
14. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, april 2005 av C Normark, K Mykkänen och C Gunnarsson.
15. Campy-SET, Campylobacter: Smittspårning, epidemiologi och typning.
16. Kontroll av rests substanser i animalier och animaliska livsmedel av I Nordlander och H Green.
17. The Swedish Monitoring of Pesticide Residues in Food of Plant Origin: 2004, EC and National Report by A Andersson and A Jansson.
18. Riksprojekt 2004: Patogen *Yersinia enterocolitica* – i obehandlade och behandlade fläskprodukter av S Thisted Lambertz.
19. Rapportering av dricksvattentillsyn 2003 – Tillsynsmyndigheternas rapportering om dricksvattentillsyn av D Rosling.
20. Swedish Nutrition Recommendations Objectified (SNO) – Basis for general advice on food consumption for healthy adults by H Enghardt Barbieri and C Lindvall.
21. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T–11 by C Åstrand and L Jorhem.
22. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components in Food, Round N-36, by L Merino and M Åström.
23. Comparative hazard characterization in food toxicology by Annika Tallsjö, Ulf Hammerling, Roland Grafström and Nils-Gunnar Ilbäck.
24. Proficiency Testing – Food Chemistry, Vitamins in Foods, Round V-3 by H S Strandler and A Staffas.
25. Intagsberäkningar av dioxin (PCDD/PCDF), dioxinlika PCBer och metylkvicksilver via livsmedel av E Ankarberg och K Petersson Grawé.
26. Normerande inspektioner av livsmedelsbutiker 2003–2005. Resultat från normerande inspektioner av livsmedelsbutiker i samband med kommuninspektion av D Rosling.
27. Normerande inspektioner av storhushåll 2004–2005. Resultat från normerande inspektioner av storhushåll i samband med kommuninspektion av D Rosling.
28. Riskprofil – Dricksvatten och mikrobiologiska risker av T Lindberg och R Lindqvist.
29. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Dricksvatten 2005:2, september av T Šlapokas, och C Gunnarsson.
30. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, oktober 2005 av C Normark, K Mykkänen och C Gunnarsson.

1. Mikroprofil Gris – Kartläggning av mikroorganismer på slaktroppar av M Lindblad.
2. Nyckelhålet för spannmålsprodukter av A Laser Reuterswärd.
3. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, januari 2006 av C Normark och K Mykkänen.
4. Studie av förstföderskor – Organiska miljögifter hos gravida och ammande. Del 1 Serumnivåer av A Glynn, M Aune, P O Darnerud, S Atuma, S Cnattingius, R Bjerselius, W Becker och Y Lind.

