

# Riskvärdering av persistenta klorerade och bromerade miljöföroreningar i livsmedel

av Emma Ankarberg, Marie Aune, Gabriella Concha, Per Ola Darnerud,  
Anders Glynn, Sanna Lignell och Anna Törnkvist



**LIVSMEDELS  
VERKET**

NATIONAL FOOD  
ADMINISTRATION, Sweden

---

**Produktion:**

Livsmedelsverket, Box 622  
SE-751 26 Uppsala, Sweden

**Teknisk redaktör:**

M Olausson

**Tryck:**

Kopieringshuset, Uppsala  
Uppsala 2007-06-25

Livsmedelsverkets rapportserie är avsedd för publicering av projektrapporter, metodprövningar, utredningar m m. I serien ingår även reserapporter och konferensmaterial. För innehållet svarar författarna själva.

Rapporterna utges i varierande upplagor och tilltrycks i mån av efterfrågan. De kan rekvireras från Livsmedelsverkets kundtjänst (tel 018-17 55 06) till självkostnadspris (kopieringskostnad + expeditonsavgift).

---

# Innehållsförteckning

<b>Innehållsförteckning</b> .....	<b>3</b>
<b>Förord</b> .....	<b>5</b>
<b>Sammanfattning och slutsatser</b> .....	<b>6</b>
<b>Inledning</b> .....	<b>15</b>
<b>Halter i livsmedel</b> .....	<b>17</b>
Fisk och skaldjur .....	19
Fiskoljor .....	22
Övriga livsmedel .....	23
Matkorgen 2005 .....	27
Tillagning av fisk .....	28
Slutsatser - halter i livsmedel .....	30
<b>Exponering</b> .....	<b>31</b>
Livsmedelskonsumtion och intag av PCB, PCDD/F och <i>p,p'</i> -DDE .....	31
Halter av PCB, <i>p,p'</i> -DDE, PCDD/F och PBDE i kroppen .....	47
<b>Farokarakterisering</b> .....	<b>65</b>
Epidemiologi - spädbarn och barn .....	65
Epidemiologi - män och kvinnor .....	71
Epidemiologi-bromerade flamskyddsmedel .....	88
Slutsatser-epidemiologi .....	89
<b>Riskkarakterisering</b> .....	<b>93</b>
Riskvärderingar .....	94
Jämförelser intag av PCB och PCDD/F och risknivåer från riskvärderingar ..	106
Jämförelser intag av bromerade flamskyddsmedel och risknivåer från riskvärderingar .....	111
Intag av dioxiner och dioxinlika PCB i förhållande till TDI vid olika konsumtionsscenarier .....	112
Jämförelser halter i kroppen och LOAEL/NOAEL .....	115
<b>Nya föroreningar</b> .....	<b>117</b>
Inledning .....	117
Perfluorerade ämnen .....	117
Myskämnen .....	118
Fenolära ämnen .....	119
<b>Referenser</b> .....	<b>123</b>
<b>Appendix 1 - Epidemiologiska studier</b> .....	<b>142</b>
Spädbarn och barn .....	142
Epidemiologi - män och kvinnor .....	162



# Förord

Livsmedelsverket har under år 2006 och 2007 arbetat med det vetenskapliga underlaget för en revision av kostråden för fisk innehållande höga halter av främst metylkvicksilver (MeHg) och svårnedbrytbara klorerade eller bromerade organiska miljöföreningar. I denna rapport sammanfattas de nuvarande kunskaperna om halter av persistenta klorerade eller bromerade organiska föreningar i konsumtionsfisk och annan mat. Vidare beskrivs den exponering som de svenska konsumenterna utsätts för och de epidemiologiska studier som utförts på olika befolkningsgrupper i världen. De viktigaste riskvärderingarna sammanfattas också. Slutligen jämförs den svenska befolkningens exponering med de olika risknivåer som tagits fram i riskvärderingarna.

Livsmedelsverkets råd om fiskkonsumtion har hittills baserats på näringsmässiga och toxikologiska bedömningar var för sig. I revisionen av råden gällande förorenad fisk kommer en hälsobaserad risk-nytta-analys av fiskkonsumtion att genomföras innan de reviderade råden formuleras. Kunskaperna om nyttoaspekterna med fiskkonsumtion har sammanfattats inom projektet *Risk-Nytta-Analys av Fiskkonsumtion*, vars slutrapport publiceras samtidigt som denna rapport.

Många experter, både inom Livsmedelsverket och externt, har bidragit till innehållet i denna rapport. Vi riktar ett särskilt tack till deltagarna i Livsmedelsverkets expertmöte *Miljöföreningar i fisk - en hälsorisk*, som genomfördes i slutet på mars 2006.

I projektgruppen har ingått Emma Ankarberg (F/TO), Marie Aune (F/K2), Gabriela Concha (F/TO) Per Ola Darnerud (F/TO), Anders Glynn (projektledare, F/TO), Sanna Lignell (F/TO), Kierstin Peterson-Grawé (F/TO) och Anna Törnkvist (F/K2).

# Sammanfattning och slutsatser

I denna rapport redovisar Livsmedelsverket det vetenskapliga underlaget gällande risker med svårnedbrytbara organiska halogenerade miljöföroreningar i mat. Denna riskvärdering ingår som en del i arbetet med en revision av Livsmedelsverkets konsumtionsråd gällande fisk förorenad av framför allt polyklorerade bifenyler (PCB) och polyklorerade dibenzo-*p*-dioxiner (PCDD) och polyklorerade dibenzofuraner (PCDF). PCB är en industrikemikalie som sedan många år är förbjuden i de flesta länderna i världen. Halterna av PCB i miljön har också sjunkit sedan 1970-talet. PCDD/F (dioxiner) bildas oavsiktligt vid förbränningsprocesser och vid viss kemisk tillverkning och stora ansträngningar har gjorts för att minska utsläppen av föroreningarna. Livsmedelsverkets riskvärdering fokuserar huvudsakligen på PCDD/F (dioxiner) och PCB, trots att det finns många andra organiska halogenerade miljöföroreningar i mat. Den nuvarande kunskapen tyder på att PCB och dioxiner fortfarande utgör den största potentiella hälsorisken. För DDT-föreningar är exponeringsnivåerna i Sverige låga i förhållande till de nivåer som Världshälsoorganisationen (WHO) anser vara säkra. Omfattande internationell epidemiologisk forskning gällande eventuella hälsoeffekter av DDT-föreningar pekar också mot att exponeringsnivåerna av DDT-föreningar i Sverige i allmänhet inte är en signifikant hälsorisk. Nuvarande kunskap om bromerade flamskyddsmedel antyder att det finns tillräckliga marginaler mellan exponeringen från mat i Sverige och de nivåer där ökade risker för hälsoeffekter observerats i djurförsök.

## Halter i livsmedel

Halterna av PCB, PCDD/F och DDT-föreningar har sjunkit i miljön och i livsmedel på den svenska marknaden sedan början på 1970-talet. Studier utförda av forskare på Naturhistoriska riksmuseet visar dock att halterna av PCDD/F sedan början på 1990-talet inte längre tycks sjunka i strömming/sill från ostkusten och sill från västkusten. Livsmedelsverkets undersökningar visar att fisk och fiskprodukter innehåller de högsta halterna av PCDD/F och PCB bland undersökta livsmedel. Övriga animaliska livsmedel innehåller i allmänhet betydligt lägre halter, och frukt och grönt har mycket låga halter. Högst halter finns i fet vildfångad fisk från Östersjön och Bottniska viken (nedan kallad Östersjön), Vätern och Vättern. För Östersjön gäller det fiskarterna sill/strömming, lax, öring och ål, för Vätern omfattas lax och öring, och för Vättern arterna lax, öring och röding. Halterna kan dock variera beroende på fångstplats, fiskens ålder, årstid och år då fångsten skedde.

### **Konsumtion av livsmedel och intag av PCB och dioxiner**

Intagsberäkningar, baserade på kostundersökningar bland barn (Riksmaten - barn 2003) och vuxna (Riksmaten 1997-98), visar att intaget av PCB och dioxiner främst kommer från animaliska livsmedel. I medeltal står konsumtion av fisk och skaldjur för cirka 30-50 % av intaget bland barn och vuxna, medan resten kommer från andra livsmedel. Barn har i medeltal lite högre intag av dioxiner och dioxinlika PCB per kilo kroppsvikt än vuxna, beroende på att barn äter mer mat i förhållande till sin kroppsvikt. Konsumtionen av fet fisk från Östersjön (strömming och vildfångad lax) var i allmänhet mycket låg bland deltagarna i kostundersökningarna. Bland barnen i Riksmaten-studien åt 70 % aldrig denna typ av fisk. Bland kvinnor i åldern 17-40 år bidrog denna typ av fisk i medeltal med endast 2 % till det totala intaget av dioxiner och dioxinlika PCB från fisk. Bland män och äldre kvinnor var bidraget något högre. Endast 3 % av kvinnorna i åldern 17-40 år hade en konsumtion av fet fisk från Östersjön som låg över Livsmedelsverkets nuvarande råd på en gång per månad. Konsumtionen av de andra typerna av fet fisk från Östersjön, Bottniska viken, Väner och Vättern, som också omfattas av Livsmedelsverkets nuvarande råd, är med stor sannolikhet också mycket låg bland de flesta av konsumenterna i Sverige.

Intagsberäkningar för högkonsumenter av fisk med höga halter av dioxiner och dioxinlika PCB baserades på svenska studier av vuxna konsumenter med långvarig konsumtion av fet östersjö- och vätternfisk (flera gånger per månad eller vecka). Beräkningarna antyder att högkonsumenter kan nå intagsnivåer som ligger 4-7 gånger högre än medianintaget från Riksmaten 1997-98. I extremfallet, där en konsument uppgav en långsiktigt konsumtion av fet östersjöfisk på mer än en gång per dag, låg intaget cirka 40 gånger högre.

### **Halter i kroppen**

Svenska studier av grupper med hög konsumtion av fet förorenad fisk visar att dessa grupper i medeltal har betydligt högre halter av miljöföroreningarna i kroppen (kroppsbeklastning) än grupper som uppgett låg eller ingen konsumtion av sådan fisk. I studier av modersmjölk insamlad i Stockholmsregionen sjönk halterna av PCB och dioxiner kraftigt från början av 1970-talet till slutet av 1990-talet. Studier bland förstfödorskör från Uppsalaområdet mellan 1996 och 2004 har visat att halterna fortsatt sjunka med mellan 3-9 % per år, beroende på vilken substans som studerats. Minskningen tycktes inte avstanna under studieperioden. I en svensk studie av unga mönstrade män sjönk PCB-halterna i kroppen perioden 2000-2004. Tillsammans visar studierna att exponeringen från mat har sjunkit i Sverige. Studier av PCB- och DDT-föreningar i blod bland äldre kvinnor och i bröstmjölk bland yngre kvinnor visar att medelhalterna varierar i liten grad mellan olika regioner (med mindre än en faktor 2).

## **Riskvärdering**

Riskvärderingarna av dioxiner och PCB-föreningar baseras på djurstudier. Den omfattande epidemiologiska forskningen om hälsorisker förknippade med PCB- och dioxinexponering, både nationellt och internationellt, har ännu inte kunnat användas för att ta fram TDI. Detta på grund av brister i exponeringsuppskattningen och osäkerhet gällande orsakssamband mellan exponeringen och sjukdom.

Målet med riskvärderingarna är att komma fram till ett tolerabelt intag av substanserna i fråga, ofta presenterat som ett tolerabelt vecko- eller månadsintag (TVI/TMI). Dioxiner och PCB ansamlas i kroppen under en mycket lång tid och det är den långsiktiga intagsnivån som har störst betydelse för de halter av föroreningarna som ansamlas i kroppen. Kortsiktiga variationer av intag har mindre betydelse. För enkelhetens skull redovisas här de tolerabla intagen som ett dagligt tolerabelt intag (TDI), vilket alltså återspeglar den genomsnittliga intagsnivå som på lång sikt anses vara säker för konsumenten ur ett hälsomässigt perspektiv.

EU:s Scientific Committee on Food har kommit fram till ett TDI för dioxiner och dioxinlika PCB på 2 pg toxicitetsekvivalenter (TEQ)/kg kroppsvikt/dag, som baseras på effekter på avkomman (reproduktion) efter exponering under fosterstadiet. Detta TDI ligger cirka 10 gånger lägre än den nivå som gav negativa reproduktionseffekter på avkomman hos råttor. Detta kan ur ett toxikologiskt perspektiv tyckas vara i snävaste laget, eftersom EU:s expertgrupp inte tog hänsyn till att det kan finnas skillnader i känslighet för dioxinlika ämnen bland befolkningen. EU:s TDI riktar sig mot den befolkningsgrupp som kan tänkas bli gravid (flickor och kvinnor i barnafödande ålder), eftersom det baseras på effekter som uppkommer hos fostret efter en exponering av modern under lång tid före graviditeten.

I epidemiologiska studier av barn från Taiwan och Japan, som exponerats för mycket höga PCB- och/eller dioxinnivåer under fosterstadiet, har forskare bland annat rapporterat sänkt födelsevikt, försenad tillväxt under barndomen, försenad utveckling av det centrala nervsystemet, högre insjuknande i vissa infektionssjukdomar och negativa effekter på tandutvecklingen. Det är inte sannolikt att de relativt låga kroppsbelastningar som gravida kvinnor har i Sverige skulle ge upphov till sådana allvarliga hälsoeffekter. Studier av barn från bland annat Sverige, Finland, USA, Kanada, Nederländerna, Tyskland och Japan som exponerats för låga nivåer av dioxiner och dioxinlika PCB under fosterstadiet har dock antytt att de högst exponerade barnen hade effekter som liknade de som observerades vid förgiftningsolyckorna, fast i lägre grad. Andra studier har inte kunnat bekräfta dessa fynd, vilket gör det svårt att säkert dra slutsatser om det finns risker vid låga exponeringar. Studierna visar dock att om det finns risker så är de så små att de är mycket svåra att upptäcka.



En expertgrupp från Livsmedelsverket och Institutet för Miljömedicin (IMM), Karolinska institutet, har genomfört en riskvärdering av långsiktig exponering för dioxiner och dioxinlika PCB efter födseln. Denna riskvärdering är främst relevant för kvinnor som genomgått menopaus och män. Expertgruppen drog slutsatsen att det vid exponering efter födseln krävs högre exponeringsnivåer för att negativa effekter ska uppkomma än vid exponering under fosterstadiet. Både epidemiologiska studier och djurstudier har visat detta. Cancer var den negativa hälsoeffekt som uppkom vid de lägsta doserna i djurstudier vid långsiktig exponering efter födseln. Negativa effekter på immunförsvarets funktion har dock också observerats inom samma exponeringsintervall som cancer i djurstudierna. Ett TDI-intervall på 2-10 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag föreslogs, baserat på cancerteffekter. I motsats till EU:s riskvärdering tog expertgruppen hänsyn till möjliga skillnader i känslighet bland människor. Detta resulterade i ett TDI på 10 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag. Hänsyn togs också till att cancer är en allvarlig effekt vilket resulterade i ett TDI på 2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag. Inom detta TDI-intervall (2-10 pg TEQ/kg kroppsvikt) ansågs eventuella cancerrisker vara mycket små eller obefintliga.

Svenska epidemiologiska studier av yrkesfiskarefamiljer med hög konsumtion av PCB- och dioxinförorenad fisk har hittills inte observerat starka samband mellan exponering och negativa hälsoeffekter. Det finns dock osäkerheter som gör att det inte helt går att utesluta att negativa hälsoeffekter uppkommer bland vuxna högkonsumenter av förorenad fisk i Sverige. Bland annat har flera studier från Sverige och USA visat att diabetespatienter har högre halter av PCB och dioxiner, samt av DDT-föreningen *p,p'*-DDE i blodet än grupper som inte har sjukdomen. Det går dock inte att dra säkra slutsatser om föroreningarna är riskfaktorer för sjukdomen eller om de högre blodnivåerna är en följd av sjukdomen i sig.

Riskvärderingen av exponering av pojkar innan puberteten försvåras av att det saknas djurstudier där man specifikt studerat hälsoeffekterna av exponering under den period som motsvarar barndomsperioden. Epidemiologiska studier har ännu inte klart kunnat dra säkra slutsatser om orsakssamband mellan bakgrundsexponeringar för dioxiner och dioxinlika PCB under barndomen och hälsoeffekter såsom infektionssjukdomar och astma/allergi, som observerats bland barn från Nederländerna och Tyskland. Epidemiologiska studier av hälsoeffekter bland populationer från Taiwan och Italien, som exponerats för mycket höga nivåer av dioxiner (och i vissa fall PCB), har dock antytt att grupper som exponerats under barndomen innan puberteten har haft större risker för negativa hälsoeffekter (klorakne och skev könsfördelning hos avkomman) än grupper som exponerats i äldre åldrar. Dessutom pekade resultaten mot att pojkar vid höga exponeringar är mer känsliga för reproduktionseffekter (skev könsfördelning hos avkomman) än flickor.

### **Jämförelser TDI och intag**

Över 90 % av kvinnorna i åldern 17-40 år, som deltog i Riksmaten - 1997-98, hade långsiktiga intag av dioxiner och dioxinlika PCB som låg under EU:s TDI för fostereffekter på 2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag. Cirka 5 % hade dock intag som låg högre, och många av dessa kvinnor uppgav en förhållandevis hög konsumtion av fet fisk med höga dioxin- och PCB-halter (mer än 1 gång per månad). Bland flickor i 4-12 års åldern var det fler som låg över EU:s TDI, speciellt bland de yngsta flickorna. Det något högre intaget bland flickorna än bland kvinnor var inte kopplat till en högre konsumtion av fet östersjöfisk utan berodde istället framförallt på en högre livsmedelskonsumtion i förhållande till kroppsvikten bland barnen. Det högre intaget bland barn kompenseras sannolikt till viss del av barns snabba tillväxt, vilket ger en utspädningseffekt av halterna av dioxiner och dioxinlika PCB i kroppen under barndomen. Detta minskar sannolikt betydelsen av den tidiga exponeringen under barndomen för den slutliga kroppsbelastningen av dioxiner och dioxinlika PCB under graviditeten många år senare.

I Livsmedelsverkets och IMM:s riskvärdering av mäns och äldre kvinnors långsiktiga exponering för dioxiner och dioxinlika PCB bedömdes cancer vara den mest känsliga hälsoeffekten. De flesta män och äldre kvinnor i Sverige har långsiktiga exponeringsnivåer som ligger under eller i nedre delen av det TDI-intervall (2-10 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag) som anses innebära mycket små eller obefintliga cancer-risker. Män och kvinnor med hög konsumtion av fet fisk från Östersjön och Bottniska viken (upp till flera gånger per vecka) under lång tid kan dock nå intags-nivåer som ligger i den övre delen av detta TDI-intervall. Vid extremt hög konsumtion (dagligen eller mer) under lång tid är det sannolikt att man går över det minst konservativa TDI:t (10 pg TEQ/kg/dag). De intagsnivåer som barn har i Sverige är så pass låga att det sannolikt inte spelar någon roll för eventuella cancer-risker långt senare i livet.

### **Exponeringsscenarier och slutsatser**

Resultaten från kostundersökningen Riksmaten 1997-98 har använts för att ta fram olika scenarier för konsumtion av fisk i allmänhet och förorenad fisk i synnerhet. Dessa scenarier togs fram som ett underlag för risk-nytta-analysen av fiskkonsumtion, samt som en vägledning för formulering av konsumtionsråden.

I scenarierna representeras fet fisk med låg föroreningsgrad av odlad lax (medelhalt 2 pg TEQ/g färskvikt), medan strömming representerar fet fisk med höga dioxin- och PCB-halter (10 pg TEQ/g). Mager fisk representeras av torskfiskar och plattfiskar (0,5 pg TEQ/g).

### ***Kvinnor i barnafödande ålder***

*Undvik strömming och ät odlad lax i stället:* Om kvinnorna i åldern 17-40 år har samma fiskkonsumtion som i kostundersökningen men byter ut konsumtionen av fet förorenad fisk mot fet fisk med låg föroreningsgrad (till exempel odlad lax), sker ingen markant förändring av intaget av dioxiner och dioxinlika PCB. Detta beror på att kvinnorna i allmänhet äter mycket små mängder av förorenad fisk. Cirka 2 % överskrider EU:s TDI (2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag).

*Strömming en gång per månad:* Om kvinnorna i Riksmaten istället långsiktigt ökar sin konsumtion av förorenad fet fisk till en gång per månad på bekostnad av annan fiskkonsumtion så ökar medianintaget från 0,9 pg/kg kroppsvikt/dag till 1,6 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag. I detta fall överskrider 17 % av kvinnorna EU:s TDI.

*Fisk 3 gånger i veckan:* Antagandet gjordes att kvinnorna följer Livsmedelsverkets allmänna konsumtionsråd gällande fisk, det vill säga äter fisk 3 gånger per vecka varav en portion fet fisk. Om denna konsumtion sker på bekostnad av konsumtion av kött och fågel och kvinnorna konsumerar fet fisk med låg föroreningsgrad (odlad lax) så blir medianintaget 1,4 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag. Cirka 4 % av kvinnorna överskrider i detta fall EU:s TDI. Om kvinnorna skulle byta ut en portion mager fisk mot ytterligare en portion odlad lax per vecka går dock det långsiktiga intaget upp och 30 % av kvinnorna överskrider TDI. Om endast odlad lax konsumeras 3 gånger per vecka skulle över 70 % av kvinnorna överskrida TDI.

*Fisk 3 gånger i veckan varav ett mål strömming per månad:* I detta scenario, där konsumtionen av fet fisk (en gång per vecka) består av odlad lax 3 gånger per månad och strömming 1 gång per månad (Livsmedelsverkets nuvarande konsumtionsråd för strömming), blir medianintaget 1,9 pg TEQ/kg/dag och 35 % av kvinnorna överskrider EU:s TDI. En konsumtion av strömming/sill från Östersjön med relativt låg kontaminationsnivå (4 pg TEQ/g färskvikt) och odlad lax 3 gånger per månad resulterar i ett medianintag på 1,4 pg TEQ/kg/dag. Endast 7 % överskrider TDI i detta scenario. Om strömming med hög kontaminationsnivå (18 pg TEQ/g färskvikt) konsumeras en gång per månad blir medianintaget 2,4 pg/kg/dag och 80 % överskrider TDI.

*Fisk 3 gånger i veckan varav ett mål strömming:* Om kvinnorna äter strömming en gång per vecka, och i övrigt följer de allmänna råden gällande fisk blir medianintaget 3,7 pg TEQ/kg/dag och extremintaget 4,8 pg TEQ/kg/dag. Alla unga kvinnor får i detta fall intag som ligger över EU:s TDI.

Ur ett toxikologiskt perspektiv så är marginalerna i snävaste laget mellan EU:s TDI för dioxiner och dioxinlika PCB (2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag) och de nivåer som orsakat reproduktionseffekter efter fosterexponering i djurstudier. De flesta unga kvinnor i Sverige har långsiktiga exponeringsnivåer som ligger under TDI.

Dessa exponeringsnivåer kommer sannolikt inte att orsaka ohälsa bland de barn som de i framtiden kommer att föda. De kostundersökningar som genomförts bland unga kvinnor i Sverige visar dock att cirka 5 % av de deltagande kvinnorna har intag som ligger över EU:s TDI. Ur ett toxikologiskt perspektiv så bör därför samhället fortsätta arbetet med att sänka de allmänna exponeringsnivåerna ytterligare. Den viktigaste direkta källan för dioxiner och dioxinlika PCB i livsmedel är sannolikt djurfoder i animalieproduktionen (inklusive foder till fisk). Det är positivt att gränsvärden för föroreningarna i foder har införts. Det är dock viktigt att arbetet med att långsiktigt minska föroreningen av foder drivs på ytterligare.

Intagsberäkningarna från Riksmaten barn-2003 visade att de flesta av flickorna i åldern 4-12 år överhuvudtaget inte åt förorenad fet fisk. Scenarioberäkningar gjordes inte för flickor, men en stor del av denna grupp skulle öka sina intag avsevärt om de under uppväxten följde det nuvarande rådet för flickor och kvinnor i barnafödande ålder på 1 gång per månad. Många skulle överskrida EU:s TDI. Det samma gäller kvinnor i barnafödande ålder. Ur ett toxikologiskt perspektiv är det alltså inte önskvärt att konsumtionen av fet förorenad fisk bland flickor och unga kvinnor ökar upp till dagens råd på 1 gång per månad.

Om kvinnor i barnafödande ålder istället endast äter fet fisk med låg föroreningsgrad och ökar den totala fiskkonsumtionen till nivån enligt Livsmedelsverkets allmänna råd sker en liten ökning av de allmänna exponeringsnivåerna i gruppen som helhet i förhållande till dagens situation. Få kvinnor skulle i detta fall överskrida EU:s TDI. Om flickor och unga kvinnor däremot långsiktigt skulle börja äta till exempel odlad lax flera gånger per vecka så ökar intagen upp till nivåer som innebär att många kommer att överskrida TDI. Kvinnor med mycket hög konsumtion av förorenad fisk (flera gånger per månad eller mer) skulle klart sänka sina långsiktiga intag om de bytte ut denna konsumtion mot fet fisk med låg föroreningsgrad.

### ***Män och äldre kvinnor***

*Fisk 3 gånger per vecka varav ett mål strömming:* Om män och äldre kvinnor i allmänhet skulle följa Livsmedelsverkets allmänna råd för fiskkonsumtion, det vill säga 3 gånger per vecka varav en gång fet förorenad fisk, så skulle medianintaget av dioxiner och dioxinlika PCB öka från cirka 1 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag (Riksmaten 1997-98) till 3,6 pg TEQ/kg/dag för äldre kvinnor och 2,7 pg TEQ/kg/dag för män. I detta fall skulle män och kvinnor med högst intagsnivåer ligga cirka 4 gånger högre än medianintaget i Riksmaten.

De intagsstudier och studier av kroppsbelastningar av dioxiner och dioxinlika PCB som gjorts i Sverige visar att de flesta män och äldre kvinnor har långsiktiga exponeringsnivåer som ligger under eller i nedre delen av det TDI-intervall (2-10

pg TEQ/kg kroppsvikt/dag) som anses innebära mycket små eller obefintliga hälsorisker. Om alla konsumenterna i denna grupp skulle öka sin konsumtion av fisk till tre gånger per vecka varav ett mål fet förorenad fisk, så skulle intagen i allmänhet öka. Intagen skulle dock fortfarande ligga i den nedre delen av TDI-intervallet 2-10 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag. Individerna som konsumerar förorenad fisk flera gånger per vecka eller mer skulle drastiskt sänka sin långsiktiga exponering om de minskade sin konsumtion av förorenad fisk till 1 gång per vecka.

### **Pojkar**

Liksom för flickorna så gjordes inga scenarioräkningar för pojkar. En stor del av denna grupp skulle dock drastiskt öka sina intag om de under uppväxten följde det nuvarande rådet gällande förorenad fisk för flickor och kvinnor i barnafödande ålder på 1 gång per månad. En portion förorenad fisk per månad med halten 10 pg TEQ/g färskvikt skulle innebära ett genomsnittligt dagligt intag av cirka 2 pg TEQ/kg kroppsvikt för en pojke som väger 20 kg. Detta skulle innebära ungefär en fördubbling av intaget i förhållande till medianintaget för pojkar i Riksmaten - barn 2003. Om pojkarna skulle följa det nuvarande rådet för pojkar, män och äldre kvinnor, på en gång per vecka under en lång tid, skulle intagen öka betydligt mer.

Kunskapsläget idag visar att nuvarande långsiktiga exponeringsnivåer bland pojkar sannolikt inte innebär någon allvarlig hälsorisk. Resultaten från de epidemiologiska studierna av hälsoeffekter bland grupper som fått mycket höga dioxinexponeringar under barndomen pekar dock mot att barn kan vara känsligare än vuxna när det gäller vissa dioxineffekter. Dessutom tycks pojkar vara mer känsliga än flickor när det gäller vissa reproduktionseffekter. Mot bakgrund av detta föreslås att pojkar inte får samma råd som män och äldre kvinnor, utan att de jämföras med flickor och kvinnor i barnafödande ålder.

### **Allmänna slutsatser**

Utformningen av framtida konsumtionsråd beror inte enbart på utfallet av den toxikologiska riskvärderingen. Nyttan med att äta fisk måste också vägas in i den slutgiltiga bedömningen. Exponeringsnivåerna för PCB och dioxiner har sjunkit bland den svenska befolkningen sedan 70-talet. Fet fisk från Östersjön, Bottniska viken, Väneren och Vättern innehåller dock fortfarande höga halter av PCB och dioxiner, och nivåerna av dioxiner tycks inte längre sjunka i till exempel strömming/sill från ost- och västkusten. De flesta konsumenterna i Sverige har låg konsumtion av denna typ av fisk, och bland dessa konsumenter är det andra livsmedel som ger det största bidraget till den långsiktiga exponeringen. Det nuvarande kunskapsläget antyder att den stora delen av befolkningen som äter små mängder av starkt förorenad fisk har exponeringsnivåer av PCB och dioxiner som innebär mycket små eller obefintliga hälsorisker. Mycket hög konsumtion fet förorenad fisk under långa tidsperioder kan ge exponeringsnivåer av dioxiner och

dioxinlika PCB som ligger i närheten av de nivåer som orsakat negativa effekter i djurförsök. Det är därför viktigt samhället fortsätter ansträngningarna med att säkerställa en kontinuerlig och långsiktig minskning av föroreningen av livsmedel. Livsmedelsverket bör också fortsätta att följa utvecklingen av den svenska befolkningens exponering från mat, samt noga följa den vetenskapliga utvecklingen gällande persistenta organiska miljöföroreningar i allmänhet och PCB och dioxiner i synnerhet.

# Inledning

Många halogenerade organiska ämnen har ansamlats i miljön på grund av deras fettlöslighet och svårnedbrytbarhet. Bland dessa miljöföroreningar kan nämnas industrikemikalierna polyklorerade bifenyler (PCB), klorerade bekämpningsmedel (DDT, hexaklorbensen (HCB), klordaner, m. fl.) och bromerade flamskyddsmedel såsom polybromerade difenyletrar (PBDE). Dessa kemikalier har avsiktligt producerats för att användas på olika sätt i samhället. Andra liknande ämnen som till exempel 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 persistenta halogenerade organiska miljöföroreningar har sedan länge misstänkts orsaka negativa hälsoeffekter på människor vid höga exponeringar. Födan är central när det gäller människors exponering för många av dessa ämnen vars tillverkning, användning och utsläpp starkt begränsats sedan 1970-talet. Halterna av många av substanserna har också sjunkit i miljön och i livsmedel sedan 70-talet, både i Sverige och utomlands [1-3]. För andra "nyare" kemikalier som fortfarande används av industrin och som finns närvarande i konsumentprodukter kan tidstrenderna dock vara annorlunda, så som i fallet med vissa bromerade flamskyddsmedel, bland annat PBDE, där halterna i bröstmjölk ökade under åren 1972-1997 [4].

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. Huvudmålen med kostråden är att skydda konsumenterna under den mest känsliga perioden i livet, nämligen foster- och spädbarnstiden. För att reducera bioackumuleringen av PCB och dioxiner fram till perioden då kvinnor kan tänkas bli gravida, har särskilda kostråd utarbetats som riktar sig till flickor och kvinnor i barnafödande ålder.

Den senaste stora revisionen av kostråden för fet fisk med förhöjda PCB- och dioxinhalter gjordes 1995 [5]. Livsmedelsverket har efter denna revision justerat råden gällande vilka fiskarter och områden som omfattas. Flera stora projekt gällande olika befolkningsgruppers exponering har också genomförts. Under 2005 beslutade Livsmedelsverkets ledning att en omfattande revision av kostråden skulle genomföras. Avdelningen för forskning och utveckling på Livsmedelsverket fick i uppdrag att ta fram ett vetenskapligt underlag gällande halter av persistenta halogenerade organiska miljöföroreningar i mat, befolkningens exponering och de olika ämnesgruppernas toxikologi. I en slutlig riskkarak-

tärisering skulle befolkningens exponering jämföras med olika risknivåer för hälsoeffekter, för att om möjligt komma fram till om nuvarande exponering ligger på säkra nivåer eller om det finns grupper i befolkningen som har ökade risker för hälsoeffekter på grund av hög exponering.

EU införde 2002 gränsvärden för PCDD/F i livsmedel och för totalhalt av PCDD/F och dioxinlika PCB i slutet på 2006. I EU-förordningen gällande gränsvärden för dioxiner i livsmedel påpekades att åtgärder som endast fastställer gränsvärden för dioxiner och dioxinlika PCB i livsmedel inte är tillräckligt effektivt för minska människors exponering för dioxiner [6]. För att vara effektiva i detta avseende måste gränsvärdena sättas så lågt en stor del av alla livsmedel skulle ha halter som ligger över gränsvärdena. Därför är det viktigt att aktivt reducera förekomsten av dioxiner i livsmedel genom åtgärder mot föroreningskällor [6].

Sverige och Finland har förhandlat fram undantag för gränsvärdena för fisk, vilket innebär att fisk med halter över gränsvärdena får saluhållas på den inhemska marknaden. En viktig förutsättning för detta undantag är att Sverige kan visa att systemet med konsumtionsråd innebär ett tillfredställande skydd ur hälsorisk-synpunkt. Livsmedelsverket lämnar varje år in en rapport till EU-kommissionen där resultaten av övervakningen av dioxinhalter i fisk från Östersjöområdet sammanfattas. I denna rapport beskrivs också de åtgärder som vidtagits för att minska befolkningens exponering för dioxiner.



# Halter i livsmedel

För att studera halter av persistenta organiska miljöföroreningar som dioxiner (PCDD/F), polyklorerade bifenyler (PCB), klorpesticider och bromerade flamskyddsmedel genomför Livsmedelsverket kartläggande undersökningar. Analyser av dioxiner och dioxinlika (DL) PCB i livsmedel utförs även inom Livsmedelsverkets årliga kontrollverksamhet som EU sedan 2003 rekommenderar medlemsländerna att genomföra. EU införde under år 2002 gränsvärden för dioxiner i livsmedel och från 4 november 2006 finns gränsvärden även för summan av dioxiner och dioxinlika PCB. Utöver kontrollprogrammet för dioxiner och dioxinlika PCB utför Sverige, som medlemsstat i EU, även ett kontrollprogram där klorpesticider och PCB (främst de icke dioxinlika) analyseras i animaliska livsmedel. Ett nationellt gränsvärde finns för PCB 153 (senast reviderat 1995).

De analysmetoder som används är väl beprövade och inkluderar extraktioner med olika organiska lösningsmedel, olika upprepningssteg och slutbestämning med gaskromatografisk separation kopplad till elektroninfångningsdetektor (GC/ECD) eller masspektrometrisk detektion (GC/MS eller GC/HRMS). För att säkerställa kvalitén på analyserna deltar laboratorierna i provningsjämförelser och kontrollprov analyseras regelbundet. Laboratorierna är ackrediterade och analyserna av dioxiner och dioxinlika PCB uppfyller de krav som ställs i EUs direktiv 2002/69/EG. För mer information kring analysmetoder hänvisas läsaren till artiklar av till exempel Atuma, Jensen, Isaac eller Danielsson [7-10].

I kommande text redovisas haltdata från Livsmedelsverkets undersökningar och kontrollverksamhet av PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE i fisk och skaldjur, fiskoljor och övriga livsmedel.

Tabell 1a. Haltdata (färskviktbasis) för olika fiskarter\*. I tabellen anges antal samlingsprov som analyserats samt medianvärde och intervall (min-max värde) för analysresultaten. Halter lägre än kvantifieringsgränsen (<LOQ) är vid summeringar satta till halva LOQ. Antalet fiskar som ingår i samlingsproverna beror av fiskart men är oftast 5-100 stycken.

Fiskart* och ev. fångstplats	Antal samlingsprov <sup>#</sup>	Fetthalt (%)	PCDD/F-TEQ (pg/g)	PCB-TEQ (pg/g)	PCB 153 (ng/g)	∑PCB (ng/g)	p,p'-DDE (ng/g)
<b>Lax- odlad</b>	2	6,7 (2,1-11)	0,7 (0,6-0,7)	2,0 (1,5-2,5)	5,4 (3,5-7,4)	17 (12-21)	10 (7,4-13)
<b>Lax- vild</b>							
-Vänern	6	6,1 (4,7-8,0)	2,4 (1,5-4,0)	3,3 (2,3-5,0)	9,1 (5,8-15)	24 (16-37)	12 (8,1-18)
-Vättern	5	4,4 (3,6-10)	2,0 (0,8-3,1)	6,6 (3,7-9,4)	26 (19-43)	65 (42-100)	42 (28-69)
-Östersjön	27	6,6 (2,5-12)	4,8 (2,3-7,8)	6,7 (4,2-9,6)	20 (10-39)	56 (31-95)	44 (26-72)
<b>Makrill</b>	1-3	12 (7,2-16)	0,5	1,1	3,2 (1,3-4,7)	8,6 (3,9-13)	3,1 (1,3-4,6)
<b>Piggvar</b>	6	0,8 (0,7-1,0)	0,8 (0,5-1,0)	0,8 (0,4-0,9)	2,3 (1,4-3,0)	6,4 (3,7-8,1)	4,8 (2,6-6,7)
<b>Regnbåge odlad</b>	2-5	4,8 (3,6-9,1)	0,2 (0,2-0,4)	0,7 (0,5-1,0)	2,0 (1,5-2,1)	6,0 (4,9-7,1)	4,3 (3,6-5,1)
<b>Röding</b>	4	2,2 (1,0-3,2)	1,4 (0,1-4,8)	3,6 (0,1-14)	12 (0,1-45)	28 (0,4-100)	25 (0,3-91)
<b>Sik</b>	6	1,2 (1,0-1,7)	1,1 (0,7-1,9)	1,0 (0,6-1,5)	4,2 (2,9-8,8)	11 (7,9-21)	6,2 (4,3-12)
<b>Sill/strömning</b>							
-Västkusten	2	7,3 (6,7-7,9)	1,0 (1,0-1,0)	1,2 (1,1-1,2)	3,7 (3,7-3,7)	10 (9,7-11)	5,9 (4,9-6,8)
-Öresund	2	20 (19-21) <sup>□</sup>	1,7 (1,3-2,1)	1,9 (1,4-2,3)	5,9 (4,1-7,6)	18 (13-23)	ej analyserat
-Östersjön	40-83	6,4 (1,9-16)	2,6 (0,9-23)	2,5 (0,7-14)	8,0 (1,3-54)	23 (4,0-150)	21 (1,5-110)
<b>Skarpsill</b>	6	10 (6,6-12)	3,4 (2,8-3,8)	3,4 (3,0-3,7)	7,5 (6,9-8,4)	22 (20-24)	18 (15-20)
<b>Torsk</b>	1	0,6	0,2	0,3	0,7	1,8	1,3
<b>Ål -Insjöar</b>	2-10	21 (14-23)	0,9 (0,8-1,0)	4,1 (3,5-4,8)	23 (4,3-44)	64 (12-130)	23 (10-91)
-Västkusten	1-2	16 (8,8-23)	0,5	2,2	14 (8,4-20)	34 (20-48)	18 (3,6-33)
-Östersjön	6	18 (14-24)	0,7 (0,6-1,5)	3,6 (2,3-6,1)	15 (9,6-23)	33 (20-57)	14 (8,3-26)
-Öresund	1	21	ej analyserat	ej analyserat	13	30	21
<b>Öring</b>	12	2,9 (1,3-4,4)	3,4 (0,6-4,8)	4,9 (2,7-12)	19 (11-72)	50 (28-170)	26 (13-150)

Dioxiner (17 kongener) och non-orto PCB är analyserade av Umeå universitet och av Folkhälsoinstitutet i Kuopio, Finland. För övriga analyser är flertalet prover analyserade på Livsmedelsverket. 10-12 dioxinlika PCB är analyserade (PCB 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189). I ∑PCB ingår PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 och 180.

\*För skarpsill är fiskfilé med ben och skinn (så kallad gäldrugen fisk) analyserad. För sill/strömning är fiskfilé med skinn analyserad och för övriga fiskarter är analyserna gjorda på fiskfilé utan skinn.

# Om inte alla föreningar är analyserade för ett visst samlingsprov anges ett intervall av minst antal till flest antal analyser som är gjorda för aktuell fiskart.

□ De ingående fiskarna i samlingsproverna är stora, i medeltal 190-200 g och 27,5-29,6 cm.

## Fisk och skaldjur

Eftersom konsumtion av fisk kan vara en betydande källa för människors exponering av miljöföroreningar (se Exponering) har Livsmedelsverket under flera år utfört kartläggande undersökningar gällande halter av halogenerade persistenta miljöföroreningar, så som dioxiner och PCB, i fisk från Östersjön och andra svenska vatten. Resultat från Livsmedelsverkets undersökningar och kontrollprogram avseende PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE i fisk, skaldjur och fiskrom redovisas i tabell 1a och b, där halter av PCDD/F-TEQ, PCB-TEQ, PCB 153,  $\Sigma$ PCB (dvs summan av PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 och 180) och *p,p'*-DDE i olika arter visas. Halterna presenteras på färskviktsbasis och anges som ett medianvärde och ett intervall av lägsta till högsta mätta halt för respektive art. Följande arter har undersökts: lax (*Salmo salar*), makrill (*Scomber scombrus*), musslor (*Mytilus edulis*), piggvar (*Psetta maxima*), regnbåge (*Salmo gairdneri*), räkor (*Pandalus borealis*), röding (*Salvelinus alpinus*), sik (*Coregonus lavaretus*), siklöja (*Coregonus albula*), sill/strömming (*Clupea harengus*), skarpsill (*Sprattus sprattus*), torsk (*Gadus morhua*), ål (*Anguilla anguilla*) och öring (*Salmo trutta*).

Tabell 1b. Haltdata (färskviktsbasis) för fiskrom och olika skaldjur. I tabellen anges antal samlingsprov som analyserats samt medianvärde och intervall (min-max värde) för analysresultaten. Halter lägre än kvantifieringsgränsen (<LOQ) är vid summeringar satta till halva LOQ.

Art	Antal samlingsprov <sup>#</sup>	Fetthalt (%)	PCDD/F-TEQ (pg/g)	PCB-TEQ (pg/g)	PCB 153 (ng/g)	$\Sigma$ PCB (ng/g)	<i>p,p'</i> -DDE (ng/g)
Musslor	1	2,0	1,0	0,2	0,6	1,7	0,4
Räkor	1	1,5	0,4	0,2	0,5	1,3	0,2
Siklöja (rom)	4-7	12 (9,7-13)	3,0 (1,9-6,1)	2,2 (1,3-5,9)	3,6 (3,2-16)	11 (9,9-42)	3,1 (2,7-21)

Dioxiner (17 kongener) och non-orto PCB är analyserade av Umeå universitet och av Folkhälsoinstitutet i Kuopio, Finland. För övriga analyser är flertalet prover analyserade på Livsmedelsverket. 10-12 dioxinlika PCB är analyserade (PCB 77, 81, 105, 114, 118, (123), 126, 156, 157, 167, 169, (189)).  $\Sigma$ PCB är summan av PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 och 180.

#Om inte alla föreningar är analyserade för ett visst samlingsprov anges ett intervall av minst antal till flest antal analyser som är gjorda för aktuell fiskart.

Då tabell 1a och b studeras bör man ha i åtanke att provtagningen av fisk i viss utsträckning har varit riktad. Detta innebär att fiskarter med förväntat höga halter av PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE provtagits i större utsträckning samt att fler fiskprover kan ha samlats in från ett område med förhöjda halter jämfört med om provtagningen inte varit riktad. Vissa max-halter som redovisas i tabell 1a och b återspeglar således halter i fisk från områden med förhöjda halter. De uträknade medianvärdena påverkas dock inte av enstaka extremvärden (förutsatt att antalet samlingsprov inte är mycket begränsat). I tabellerna visas hur många

samlingsprov som är analyserade för de olika arterna. Antalet ingående individer i varje samlingsprov beror av fiskart, men vanligen ingår mellan 5 och 100 stycken fiskar. Fiskarna i samlingsproverna är fångade mellan år 2000 och 2006.

Tabell 1a och b visar på stora skillnader mellan högsta och lägsta uppmätta halt av föroreningarna för många arter. Detta kan bland annat förklaras med att proverna är insamlade från olika områden. Fångstplatsens föroreningsgrad har stor betydelse för halterna av föroreningarna i fisk [11-13]. Som exempel på detta kan nämnas rödingen som visar stora skillnader i halter av PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE (tabell 1a). Där syns till exempel en tydlig skillnad för halten av PCB 153 mellan de två samlingsprover som är tagna i sjön Rebnisjaure i Norrbotten (0,1-0,2 ng/g) och de samlingsprover som är insamlade i norra och södra Vättern (24 respektive 45 ng/g). För siklöja (löjrom) innehåller samlingsprovet från Vätern högre halter än proverna från Bottenviken. När det gäller öringen har samlingsprovet från södra Vättern den högsta halten (72 ng/g) av PCB 153. För proverna av öring från Bottenhavet, Bottenviken, egentliga Östersjön, Vätern och norra Vättern är halterna av samma kongen betydligt lägre (11-25 ng/g). Även för sill/strömning skiljer halterna markant beroende på var fisken är fångad. De högsta halterna av PCB 153 i sill/strömning har analyserats i ett samlingsprov från Gotland. De högsta halterna PCDD/F-TEQ och total-TEQ har däremot återfunnits i prover tagna i Bottenhavet. Forskningsresultat från Finland visar också att halten av dioxiner i sill/strömning var högre i samlingsprover från Bottniska viken jämfört med samlingsprover från Södra Östersjön [14]. I en artikel från 2003 rapporterar Kiviranta halter av PCDD/F-TEQ, PCB-TEQ, PCB 153 och  $\Sigma$ PCB i sill/strömning från Bottniska viken och Finska viken [15] som är jämförbara med, eller i vissa fall högre än, de halter som redovisas i tabell 1a. De lägsta halterna av PCB och PCDD/F finns i sill från västkusten (Tabell 1a).

De uppmätta halterna av persistenta organiska miljöföroreningar beror också av storleks- och åldersfördelningen på de ingående fiskarna i samlingsproven [12, 13, 15, 16]. Som exempel på detta kan nämnas att för två samlingsprover av sill/strömning i åldern 4-6 år fångad vid Gotland erhöles en medelhalt på 4,6 pg/g för PCDD/F-TEQ. För samlingsproverna med 7-9 åriga fiskar var medelhalten 10 pg/g. För total-TEQ uppmättes medelhalter på 8,2 pg/g för den yngre fisken medan den äldre innehöll cirka 18 pg/g. Åldersbestämning för fisk är en tids- och kostnadskrävande procedur och görs inte rutinmässigt för all fiskprovtagning. Längd och vikt noteras alltid för ingående fiskar i ett fisksamlingsprov, men i tabell 1a har inte dessa data redovisats eller beaktats. Det är därför inte möjligt att bestämma något samband mellan ålder och halt för proverna som redovisas i tabell 1a.

Utöver variationer gällande provtagningsplats, storlek och ålder finns studier som visar att halterna av miljöföroreningar i fisk är beroende av vid vilken tid på året

provet är insamlat. Halterna av PCB och dioxiner i vissa fiskarter fångad under hösten har visat sig vara lägre än för motsvarande fisk fångad under våren. Mellanårsvariationer i halter måste också beaktas [11] för de flesta av arterna i tabell 1a och b eftersom provtagningen oftast ägt rum under en begränsad tid under ett visst år.

Då halter i fisk jämförs är det också viktigt att ta hänsyn till vilken del av fisken som analyserats. Eftersom de persistenta organiska miljöföroreningarna ackumuleras i fettvävnaden (till exempel i underhudsfett) erhålls olika resultat på färskvikts-basis ifall en fiskfilé med eller utan underhudsfett analyseras [17]. Fetthalten och halten föroreningar kan också variera beroende på vilken del av fisken som analyseras [13, 18]. I tabell 1a är fiskfilé (utan skinn) undersökt för samtliga fiskarter utom för skarpsill och för sill/strömming.

EUs gränsvärden (se tabell 6) gäller för dioxiner i muskelkött (fiskfilé) från fisk och fiskeriprodukter samt produkter av dessa och är 4 pg PCDD/F-TEQ/g. För summan av dioxiner och dioxinlika PCB är, från november 2006, högsta tillåtna halt 8 pg total-TEQ/g. För ål gäller gränsvärden på 4 pg/g för PCDD/F-TEQ respektive 12 pg/g för total-TEQ. Då de uppmätta halterna av PCB-TEQ och PCDD/F-TEQ i tabell 1 a och b jämförs med EUs gränsvärden kan det konstateras att de magra fisk/skaldjursarterna (dvs musslor, piggvar, räkor, sik och torsk) innehåller låga halter av dioxiner och dioxinlika PCB. Även den odlade laxen och regnbågen har låga halter, liksom makrill, fjällröding (fisk fångad i Rebnisjaure), sill från västkusten och ål från västkusten. Höga halter av dioxiner och dioxinlika PCB återfinns däremot i fet fisk från Östersjön, Vänern och Vättern, exempelvis i lax, sill/strömming, skarpsill, ål och öring (tabell 1 a). I flera fall ligger halterna över de gränsvärden som gäller inom EU. Halten av PCB 153 ligger under det nationella gränsvärdet på 100 ng/g för samtliga fisk- och skaldjursprover i tabell 1 a och b. Gränsvärdet är dock högt satt och senast reviderat 1995.

Naturhistoriska riksmuseets tidstrendstudier [1] av sill/strömming visar att den tidigare minskningen av dioxiner i Östersjön och på västkusten nu har avstannat. Under perioden 1990-2004 ser de inte längre någon nedgång i halter. Däremot visar samma studie att halterna av PCB har minskat med 4-10 % per år under åren 1978/80-2004. Minskningen av DDT ligger i samma storleksordning.

## Fiskoljor

Fiskoljor som används som kosttillskott kan innehålla förhöjda halter av PCB och PCDD/F [19-22]. År 2003 utförde Livsmedelsverket därför en studie där förekomsten av dioxiner och PCB undersöktes i 18 fiskoljor och fiskleveroljor som fanns på marknaden i februari samma år [23]. Resultatet för halter av PCDD/F-TEQ, PCB-TEQ, PCB 153,  $\Sigma$ PCB och *p,p'*-DDE redovisas i tabell 2.

Tabell 2. Haltdata för fiskoljor inhandlade i Sverige i februari 2003. I tabellen anges antal prov som analyserats samt median och (min-max värde) för samlingsprovernas koncentration av PCDD/F-TEQ, PCB-TEQ, PCB 153,  $\Sigma$ PCB och *p,p'*-DDE på fettviktsbasis. Halter lägre än kvantifieringsgränsen (<LOQ) är vid summeringar satta till halva LOQ.

	Antal prov	PCDD/F-TEQ (pg/g fett)	PCB-TEQ (pg/g fett)	PCB 153 (ng/g fett)	$\Sigma$ PCB (ng/g fett)	<i>p,p'</i> -DDE (ng/g fett)
<b>Fiskolja</b>	18	0,5 (0,2-2,1)	0,3 (0,06-15)	0,4 (<0,05-10)	1,2 (0,2-34)	0,9 (<0,13-38)

Analyserna är utförda av Umeå Universitet och Livsmedelsverket. För dioxiner har 17 kongener analyserats och dioxinlika PCB har 12 kongener analyserats.  $\Sigma$ PCB är summan av PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 och 180.

Resultaten i rapporten visar att ingen av de undersökta fisk- eller fiskleveroljorna innehöll halter av dioxiner som med säkerhet kunde sägas överskrida EUs gränsvärde för PCDD/F-TEQ på 2 pg/g fett. I en torskleverolja uppmättes dock halter 2,1 pg PCDD/F-TEQ/g fett, men om mätosäkerheten beaktas kan inte denna halt med säkerhet sägas ligga över det gränsvärde som EU satt. För dioxinlika PCB fanns inget EU-gränsvärde då rapporten skrevs. Författarna gjorde därför en jämförelse med gränsvärdet för dioxin-TEQ och noterade en stor spridning i PCB-TEQ och att flera prover innehöll halter betydligt över dioxin-TEQ-gränsvärdet. Stora skillnader i halter erhöles även för *p,p'*-DDE och  $\Sigma$ PCB. En förklaring till de höga PCB-halterna kan vara att de uppreningmetoder som vissa producenter har använt ej har avlägsnat PCB men däremot effektivt tagit bort dioxinerna från fiskoljan. Gränsvärdet för dioxiner och dioxinlika PCB i fiskoljor är idag 10 pg/g fett och detta innebär att en av de 18 analyserade fiskoljorna skulle överskrida detta gränsvärde om samma halter uppmättes idag.

## Övriga livsmedel

### Livsmedelsverkets kontrollverksamhet-klorpesticider och icke-dioxinlika PCB

Livsmedelsverket har sedan början av 1970-talet kontrollerat organiska klorföreningar som klorpesticider och PCB (främst icke-dioxinlika) i animaliska livsmedel. De årliga kontrollprogrammen regleras från och med 1998 av EU-direktivet 96/23/EG. Syftet är att kontrollera att gällande gränsvärden ej överskrids. Den inhemska kontrollen omfattar prover av nöt, svin, lamm, hägnat vilt, kyckling, mjölk, ägg och odlad fisk. I tabell 3 redovisas data för mjölk och ägg.

Tabell 3. Resultat från animaliekontrollen år 2002-2005. I tabellen anges antal prov som analyserats samt medianvärde och intervall (min-max värde) för provernas fetthalt och koncentration av PCB 153,  $\Sigma$ PCB och *p,p'*-DDE. Halterna presenteras på fettviktsbasis. Halter lägre än kvantifieringsgränsen (<LOQ) är vid summeringar satta till halva LOQ.

	<b>Antal prov</b>	<b>Fetthalt (%)</b>	<b>PCB 153 (ng/g fett)</b>	<b><math>\Sigma</math>PCB (ng/g fett)</b>	<b><i>p,p'</i>-DDE (ng/g fett)</b>
<b>Mjölk*</b>	85	4,1 (3,3-6,8)	0,5 (<0,2-7,4)	1,6 (0,7-22)	1,9 (<0,5-7,4)
<b>Äggula*</b>	100	30 (20-34)	0,4 (<0,2-9,7)	1,6 (0,7-40)	1,1 (<0,3-19)

Analyserna är utförda av Livsmedelsverket.  $\Sigma$ PCB är summan av PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 och 180.  
\*Mjölksproverna är insamlade från mjölktankar på gårdsnivå. Varje äggprov är ett samlingsprov av 12 äggulor (samma packeri).

Det nationella gränsvärdet för PCB 153 är för ägg 100 ng/g fett och för mjölk 20 ng/g fett. För summa DDT (där *p,p'*-DDE utgör största delen) gäller gränsvärden på 500 ng/g fett för ägg och för mjölk är gränsvärdet 40 ng/g mjölk (färskvikt). De rapporterade halterna ligger betydligt under dessa uppsatta gränsvärden, men spridningen i halter är stor.

En sammanställning av resultaten från kontrollen av organiska klorföreningar i fett från nötboskap och svin visar att halterna av PCB 153 sjunkit med 6,5 % respektive 9,9 % per år under åren 1991-2004. Under samma period har halterna av *p,p'*-DDE minskat med 6,2 % för nöt och 11,8 % för svin [3, 24].

Tabell 4. Haltdata för mjölk, kyckling, lamm, nöt, svin, rådjur, smör, ägg och vegetabiliska fetter. I tabellen anges antal samlingsprov som analyserats samt medianvärde och intervall (min-max värde) för samlingsprovernas fetthalt och koncentration av PCDD/F-TEQ, PCB-TEQ, PCB 153 och  $\Sigma$ PCB. Halterna presenteras på fettviktsbasis. Halter lägre än kvantifieringsgränsen (<LOQ) är vid summeringar satta till halva LOQ.

	Antal samlingsprov	Fetthalt (%)	PCDD/F-TEQ (pg/g fett)	PCB-TEQ (pg/g fett)	PCB 153 (ng/g fett)	$\Sigma$ PCB (ng/g fett)
<b>Kyckling (fett)</b>	6	76 (69-83)	0,33 (0,26-0,55)	0,20 (0,13-0,49)	0,55 (0,39-1,2)	1,4 (1,0-3,1)
<b>Lamm (fett)</b>	4	71 (61-71)	0,73 (0,38-0,87)	0,72 (0,51-1,6)	2,2 (1,3-4,7)	4,1 (2,3-8,0)
<b>Nöt (fett)</b>	6	74 (46-84)	0,41 (0,18-0,71)	0,98 (0,20-2,1)	2,0 (0,52-4,0)	4,9 (1,3-11)
<b>Nöt (lever)</b>	7	3,5 (3,2-4,4)	2,0 (0,68-5,2)	1,4 (0,29-3,4)	4,4 (0,86-6,7)	11 (2,4-18)
<b>Svin (fett)</b>	6	81 (79-85)	0,10 (0,08-0,19)	0,07 (0,02-0,14)	0,51 (0,15-0,92)	1,4 (0,36-2,6)
<b>Rådjur (fett)</b>	2	78 (78-79)	0,75 (0,39-1,1)	1,4 (0,71-2,0)	2,2 (0,92-3,4)	6,3 (2,5-10)
<b>Mjölk</b>	12	4,1 (3,2-4,7)	0,31 (0,24-0,99)	0,32 (0,13-0,68)	0,53 (0,23-0,96)	2,0 (1,2-2,6)
<b>Smör</b>	12	82 (81-83)	0,26 (0,19-0,30)	0,31 (0,22-0,56)	0,44 (0,31-0,58)	1,2 (0,92-1,5)
<b>Äggula</b>						
– 2003 ekologisk produktion	5	28 (27-30)	2,2 (0,32-3,1)	2,4 (0,13-2,7)	5,4 (0,29-6,1)	15 (0,94-16)
– 2003 konventionell produktion	3	29 (29-30)	0,27 (0,26-0,30)	0,18 (0,16-0,25)	0,43 (0,30-0,46)	1,3 (1,0-1,6)
– 2004 ekologisk produktion	18	29 (27-31)	0,99 (0,21-3,3)	1,0 (0,09-3,0)	2,4 (0,25-6,7)	5,6 (0,75-16)
– 2004 konventionell produktion	10	28 (24-30)	0,33 (0,27-0,71)	0,16 (0,12-0,18)	0,35 (0,22-0,47)	1,1 (0,69-1,3)
– 2005 ekologisk produktion	13	28 (26-29)	0,49 (0,25-1,3)	0,63 (0,16-1,2)	1,6 (0,39-2,3)	4,2 (1,1-5,8)
<b>Vegetabiliskt fett</b>	9	100 (70-100)	0,05 (0,03-0,06)	0,01 (0,01-0,07)	0,02 (0,01-0,29)	0,16 (0,03-1,0)

Analyserna är utförda av Umeå universitet. För dioxiner har 17 kongener analyserats och dioxinlika PCB har 12 kongener analyserats.  $\Sigma$ PCB är summan av PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 och 180.



## Dioxiner och dioxinlika PCB

Livsmedelsverket utför även enligt rekommendation från EU-kommissionen ett kontrollprogram där halterna av dioxiner och dioxinlika PCB i olika slags livsmedel som kött, fisk, mejeriprodukter, ägg, och vegetabilier undersöks. I tabell 4 redovisas resultat för prover av kyckling, lamm, nöt, svin, rådjur, mjölk, smör, äggula och vegetabiliska fetter som provtagits mellan åren 2003 och 2005. Halterna ligger generellt långt under EUs gränsvärden för dessa livsmedel (Kommissionens förordning 466/2001/EG, senast ändrad 199/2006/EG; se tabell 6). Om halterna för dioxiner och dioxinlika PCB i mjölk uttrycks på färskviktsbasis (PCDD/F-TEQ 0,013 pg/g och PCB-TEQ 0,013 pg/g) och jämförs med halterna i sill/strömning och lax från Östersjön (tabell 1 a) kan man se att halterna i fisken ligger så mycket som 200-500 gånger högre. Stora skillnader i föroreningsgrad kan också konstateras då sill/strömning och lax jämförs på motsvarande sätt med övriga livsmedel i tabell 4.

Tabell 5. Haltdata för vegetabiliska livsmedel. I tabellen anges antal samlingsprov som analyserats samt medianvärde och intervall (min-max värde) för samlingsprovernas koncentration av PCDD/F-TEQ, PCB-TEQ, PCB 153 och  $\Sigma$ PCB. Halterna (pg/g) presenteras på färskviktsbasis. Halter lägre än kvantifieringsgränsen (<LOQ) är vid beräkningar satta till halva LOQ.

	<b>Antal samlingsprov</b>	<b>PCDD/F-TEQ (pg/g)</b>	<b>PCB-TEQ (pg/g)</b>	<b>PCB 153 (pg/g)</b>	<b><math>\Sigma</math>PCB (pg/g)</b>
<b>Spannmål</b>	10	0,010 (0,008-0,023)	0,003 (0,002-0,006)	4,9 (3,6-8,3)	25 (18-59)
<b>Rotfrukter</b>	4	0,012 (0,009-0,015)	0,001 (0,0007-0,0015)	1,9 (1,5-2,4)	12 (7,4-14)
<b>Sallad och spenat</b>	4	0,013 (0,008-0,024)	0,004 (0,0009-0,007)	10 (4,6-15)	43 (19-60)
<b>Vit- och blomkål</b>	4	0,009 (0,009-0,009)	0,0006 (0,0005-0,0009)	1,5 (1,3-3,2)	8,8 (7,1-14)
<b>Äpple</b>	5	0,009 (0,008-0,015)	0,003 (0,002-0,007)	5,1 (2,7-6,5)	23 (18-34)
<b>Jordgubbar</b>	2	0,009 (0,009-0,009)	0,0009 (0,0008-0,001)	1,7 (1,5-1,9)	10 (9,7-11)

Analyserna är utförda av Umeå universitet. För dioxiner har 17 kongener analyserats och dioxinlika PCB har 12 kongener analyserats.  $\Sigma$ PCB är summan av PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 och 180.

År 2003 uppmärksammades förhöjda halter av PCB och PCDD/F i ekologiskt producerade ägg och halterna av dioxiner var i vissa fall nära det gränsvärde som trädde i kraft för ekologiska ägg den 1 januari 2005. Halterna i fodret låg dock aldrig över gränsvärdet för foder. Sedan provtagningen 2003 har fiskmjölskoncentrationen i foder för ekologisk produktion sänkts och det fiskmjöl som nu används har lägre halter. Denna åtgärd har resulterat i sänkta nivåer av dioxiner och dioxinlika PCB i ekologiska ägg. Exempelvis har medianvärdet för PCDD/F-

TEQ minskat från 2,2 pg/g fett år 2003 till 0,49 pg PCDD/F-TEQ/g fett år 2005. Detta visar att halterna av PCB och PCDD/F i djurfodret har central betydelse för vilka halter som sedan återfinns i de livsmedelsproducerande djuren. Det är alltså viktigt att de gränsvärden som gäller halter av PCB och PCDD/F i djurfoder är låga. Idag är dessa gränsvärden höga, men en sänkning av dem skulle kunna resultera i lägre halter av miljöföroreningarna i livsmedlen.

Tabell 6. Högsta tillåtna halter av dioxiner och furaner (PCDD/F-TEQ) respektive summan av dioxiner, furaner och dioxinlika PCB (Total-TEQ).\* Gränsvärdena gäller för fettviktsbasis utom för fisk och fiskeriprodukter som är satta på färskviktsbasis.

Livsmedel	PCDD/F-TEQ (pg/g fett)	Total-TEQ (pg/g fett)
Kött och köttprodukter		
– från idisslare (nötkreatur och får)	3,0	4,5
– från fjäderfä	2,0	4,0
– från svin	1,0	1,5
Lever och härledda produkter från landlevande djur	6,0	12,0
Fisk och fiskeriprodukter <sup>#</sup>		
– muskelkött från fisk och fiskeriprodukter samt produkter av dessa med undantag av ål	4,0	8,0
– muskelkött av ål och produkter av detta	4,0	12,0
Mjölk och mjölkprodukter, inkl smörfett	3,0	6,0
Hönsägg och äggprodukter	3,0	6,0
Oljor och fetter		
Animaliskt fett		
– från idisslare	3,0	4,5
– från fjäderfä och hägnat vilt	2,0	4,0
– från svin	1,0	1,5
– blandat animaliskt fett	2,0	3,0
Vegetabilisk olja och fett	0,75	1,5
– Olja från havsprodukter (fiskolja, fiskleverolja och olja från andra marina organismer avsedda som föda)	2,0	10,0

\*Enligt Kommissionens förordning 466/2001/EG senast ändrad 199/2006/EG.

# Genom ett undantag från gränsvärdet får även fisk med halter över gränsvärdet saluföras i Sverige och Finland.

Ett antal prover av fisk har också analyserats inom kontrollen av dioxiner och dioxinlika PCB och resultaten från de proverna redovisas tillsammans med övriga fisk- och skaldjursprover i tabell 1 a och b. Inom kontrollen av dioxiner och dioxinlika PCB har även ett antal vegetabiliska livsmedel analyserats (se tabell 5) och halterna i proverna har som förväntat varit låga. Det finns inga gränsvärden satta för prover av denna typ. Halterna ligger i flertalet fall på samma nivå som de kemikalieblankar som analyserats tillsammans med proverna.

## Matkorgen 2005

För att undersöka *per capita*-intaget av halogenerade persistenta organiska miljöföroreningar (till exempel PCDD/F och PCB) har Livsmedelsverket gjort flera så kallade Matkorgsundersökningar. Resultatet från 2005-års studie presenteras i tabell 7. I matkorgsstudien inhandlades alla livsmedel med en *per capita*-konsumtion på minst 0,5 kg och år. Inköpen gjordes i två mataffärer i fyra städer (Uppsala, Sundsvall, Göteborg och Malmö). Då det var möjligt inköptes i första hand lokalt producerade produkter. Vid provberedningen togs en bestämd mängd av respektive livsmedel ut för beredning av olika homogenerat. Invägd mängd baserades på *per capita*-konsumtionen. Homogenat av fiskprodukter, köttprodukter, mejeriprodukter, ägg respektive fett/oljor analyserades med avseende på olika persistenta organiska miljöföroreningar. I tabell 7 redovisas medelvärden av de olika analyserna för respektive homogenatgrupp.

Tabell 7. Färskviktshalter för homogenat av olika livsmedelsgrupper. I tabellen anges medelvärdet (N=8; N=2 för fetter/oljor) för homogenatens fetthalt och koncentration av PCDD/F-TEQ, PCB-TEQ, PCB 153,  $\Sigma$ PCB och *p,p'*-DDE. Halter lägre än kvantifieringsgränsen (<LOQ) är vid beräkningar satta till halva LOQ.

	Fetthalt (%)	PCDD/F- TEQ (pg/g)	PCB- TEQ (pg/g)	PCB 153 (ng/g)	$\Sigma$ PCB (ng/g)	<i>p,p'</i> -DDE (ng/g)
<b>FISK</b>	8,4	0,215	0,326	1,20	3,58	2,21
<b>KÖTT</b>	12,8	0,016	0,021	0,076	0,22	0,16
<b>MEJERI</b>	4,4	0,012	0,011	0,025	0,08	0,13
<b>ÄGG</b>	8,4	0,023	0,010	0,032	0,10	0,06
<b>FETTER/OLJOR*</b>	73,0	0,137	0,034	<0,11	0,25	0,35

Analyserna är gjorda av Folkhälsoinstitutet i Kuopio, Finland och av Livsmedelsverkets laboratorium. För dioxiner har 17 kongener analyserats och dioxinlika PCB har 12 kongener analyserats.  $\Sigma$ PCB är summan av PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 och 180.

\*Inköp gjordes endast i två affärer i Uppsala.

Mer detaljerade data, till exempel uppmätta halter av dioxiner, PCB och  $p,p'$ -DDE för respektive homogenat i alla åtta matkorgarna, finns i den sakrapport som av-rapporterats till Naturvårdsverkets miljöövervakning [25]. Utifrån de ingående data för dioxiner och PCB i samtliga matkorgar urskiljs inga tydliga regionala skillnader för halterna av dioxiner, PCB eller  $p,p'$ -DDE. Kvantifieringsgränsen (LOQ) för dioxiner och PCB i fetter/oljor är högre än för övriga livsmedel. Detta kan leda till en överskattning av PCDD/F-TEQ, PCB-TEQ och  $\Sigma$ PCB när halter under LOQ sätts till halva LOQ vid beräkningar. De intagsberäkningar som gjorts i samband med matkorgsstudien presenteras i detalj i sakrapporten och i följande text under rubriken "Livsmedelskonsumtion och intag av PCB, PCDD/F och  $p,p'$ -DDE".

## Tillagning av fisk

Preparering och tillagning av fisk kan påverka innehållet av kontaminanter och därigenom även konsumentens exponering. Rensad och flådd fisk, liksom kokt, ugnsbakad, rökt, stekt pocherad, saltad och djupfryst fisk kan innehålla helt andra halter av kontaminanter än den nyfångade färska fisken.

Innehållet av t.ex. PCB är inte heller jämnt distribuerat i fisken. Fet vävnad, som den feta sidolinjen, underhudsfett (t.ex. bukfett), gälar, ögon och hjärna ackumulerar mer lipofila substanser än muskeltvävnad, medan muskeltvävnad ofta ackumulerar ämnen som binder till muskelproteiner t.ex. kvicksilver. Halterna av  $\Sigma$ PCB har visat sig kunna skilja beroende på varifrån muskeltvävnaden tagits. Aune *et al* har rapporterat 4,5 ggr skillnad i PCB-halt i lax beroende på om muskel från främre delen respektive bakre delen av laxen har tagits ut för analys. Den främre delen uppvisar högre halter och har samtidigt en högre fetthalt [13].

Reduktionen av organiska halogenerade kontaminanter vid tillagning är beroende av fisksort, fetthalt på fisken, tillagningssätt mm. Ett flertal studier har gjorts och att ge exakta siffror på haltförändringarna är svårt då de varierar beroende på skillnader i metodik, fiskarter, fetthalter mm. Men generellt sett sker en reduktion av föroreningshalterna vid tillagning av fet fisk, såsom laxfiskar. Tendensen är att ju högre temperaturer och längre tillagningstider desto mer reduceras föroreningen. Reduktionen korrelerar väl till reduktionen av fett vid tillagningen [26].

De flesta konsumenter rensar och filéar sin fisk (tar ur inre organ samt huvud, skinn och underhudsfett) innan tillagning, vilket medför en lägre exponering för PCB, PCDD/F och DDT-föreningar. Även borttagning av enbart skinn och underhudsfett minskar halterna av föroreningarna [17, 27].

Rökning av fisk medför också en signifikant minskning av klorerade pesticider (DDT, DDE, DDD, klordan, hexaklorbensen (HCB), dieldrin, toxafen mfl.), PCB och dioxiner. Dock medför rökning istället bildning av PAH'er, speciellt i fiskar med högt fettinnehåll [27].

För dioxinerna, ett flertal av de klorerade pesticiderna, samt PCB medför en ökad innertemperatur från 60° till 80° C, en ökad tillagningsyta (ex. skårade fiskfiléer) samt en ökad tillagningstemperatur att halterna av kontaminanterna minskar [27-29]. Exempel på hur stor reduktionen kan bli exemplifieras här med PCB [30]:

- Putsning av laterala linjen och buk fett resulterar i 19-45 % reduktion
- Kokning resulterar i 20-40 % reduktion
- Ökad yta (skårat kött) resulterar i 5-10 % reduktion
- Rökning resulterar i >40 % reduktion
- Konservering resulterar i 30 % reduktion

I en studie av Bayen *et al.* [26] visas att tillagning av lax reducerar halterna av flera persistenta halogenerade organiska miljöföroreningar. Reduktionen vid tillagning var linjär och positivt korrelerad med förlusten av lipider. Resultaten visar inga skillnader i reduktion av föroreningarna mellan olika tillagningssätt. Däremot sågs en större förlust av lipider i fetare vävnad (t.ex. i främre delen av fisken), vilket kan innebära att det sker en förhållandevis större reduktion av föroreningarna i den fetare vävnaden vid tillagning. Reduktionen vid olika tillagningssätt från Bayens studie visas i tabell 8 [26].

Tabell 8. Reduktion (på färskviktsbasis) av PCB, DDT och PBDE (i %) i filé av atlantlax med olika tillagningsmetoder (från [26]).

	Stekpanna		Mikrovågsugn		Kokning		Ugnsbakning	
	m. skinn	u. skinn	m. skinn	u. skinn	m. skinn	u. skinn	m. skinn	u. skinn
<b>PCB</b>	36±11	44±11	23±14	30±12	28±16	38±16	28±13	36±13
<b>DDT</b>	31±16	41±14	21±15	29±12	25±5	37±6	19±21	28±19
<b>PBDE</b>	42±15	48±14	25±24	31±22	32±11	40±11	44±20	51±27

Slutsatsen som kan dras av dessa studier är alltså att halten av PCB och DDT-föreningar, och sannolikt också PCDD/F, sjunker med mellan 20-60 % vid tillagning av fet fisk, beroende av tillagningssätt, kontaminant och fiskart. Högre temperatur och längre tillagningstid verkar positivt på reduktionen av föroreningarna då större mängd fett avgår från fisken.

## Slutsatser - halter i livsmedel

Utifrån de data som presenteras för PCB, PCDD/F och  $p,p'$ -DDE i livsmedel kan det konstateras att magra fisk- och skaldjursarter (dvs musslor, piggvar, räkor, sik och torsk) innehåller relativt låga halter av föroreningarna. Det samma gäller för odlad lax, regnbåge, makrill, fjällröding, siklöja (løjrom) från Bottenviken och för sill och ål från västkusten. Högre halter återfinns däremot i siklöja (løjrom) från Vänern och i fet fisk (lax, sill/strömming, skarpsill, ål och öring) från Östersjön, Vänern och Vättern. Halterna i fisk varierar beroende på ålder, fångstplats, årstid, mm. Mellanårsvariationen kan också vara stor. I livsmedel som kyckling, lamm, nöt, svin, rådjur, mjölk, smör, ägg (konventionella) och vegetabiliska fetter ligger halterna generellt långt under EU:s gränsvärden för dessa livsmedel. Som förväntat, innehåller de vegetabiliska livsmedlen låga halter av PCB, PCDD/F och  $p,p'$ -DDE.

# Exponering

## Livsmedelskonsumtion och intag av PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE

För många persistenta halogenerade organiska föreningar, vars tillverkning och användning starkt begränsats eller förbjudits, är livsmedel en viktig exponeringskälla. Detta gäller också för föroreningar som ej producerats avsiktligt, och vars utsläpp starkt begränsats. Vissa PCB-föreningar och bromerade flamskyddsmedel finns fortfarande kvar i produkter [31, 32], eller produceras och används i samhället (flamskyddsmedel) [33, 34]. I följande kapitel beskrivs kunskapen om PCDD/F-, PCB- och *p,p'*-DDE-intag från livsmedel i Sverige.

Intagsberäkningarna baseras på flera kostundersökningar. Kostvanor hos barn studerades i Riksmaten-barn 2003 där livsmedelskonsumtion undersöktes bland slumpmässigt utvalda 4-åringar, och barn i årskurs 2 och 5 [35]. Livsmedelskonsumtionen kvantifierades med hjälp av en 4-dagars matdagbok, samt ett frekvensformulär om fiskkonsumtion där konsumtionen det senaste året dokumenterades. Kostvanorna hos den vuxna befolkningen undersöktes i Riksmaten 1997-98, där slumpmässigt utvalda individer i åldern 18-74 år registrerade sina kostvanor under en 7-dagarperiod med hjälp av en kostdagbok [36]. Konsumtion av fisk undersöktes också med hjälp av ett frekvensformulär, där deltagarna svarade på frågor om fiskkonsumtion det senaste året [36]. En kostundersökning bland gravida förstföderskor från Uppsalaområdet har också utförts, där kvinnorna svarade på ett frågeformulär om kostvanor under året de blev gravida.

Kostundersökningarnas resultat kan sägas återspegla mer långsiktiga kostvanor hos studiedeltagarna. I intagsberäkningarna kopplas de långsiktiga kostvanorna ihop med halter av PCDD/F, PCB och *p,p'*-DDE som är representativa för de genomsnittliga halter av föroreningarna i de olika livsmedlen. Intagsberäkningarna kan därför sägas representera en långsiktig exponering för PCDD/F, PCB och *p,p'*-DDE bland de olika befolkningsgrupperna.

### Matkorgsstudien 2005

Syftet med Matkorgsstudien 2005 var att uppskatta *per capita*-intaget av utvalda persistenta halogenerade organiska föreningar från livsmedel samt att jämföra halter och intag med tidigare genomfört Matkorgsprojekt (utfört 1999). Fördelen med denna typ av studier är att det relativt snabbt går att få grepp om storleksordningen på exponeringen från mat och få information om vilka livsmedels-

grupper som ger viktiga bidrag till exponeringen. Det enhetliga sättet att samla in prover och beräkna intag möjliggör också tidstrendsstudier av exponering från mat. Denna studie undersökte intaget av dioxiner (PCDD/F), PCB, PBDE, klorerade pesticider, fenolära ämnen samt metylkvicksilver från fisk/fiskprodukter, kött/köttprodukter, mejeriprodukter, ägg, fetter/oljor, cerealier, grönsaker och frukt. För mer ingående information angående halter och metodik, se ovanstående kapitel avseende ”Halter i mat”. För en utförligare rapport om Matkorgsstudien 2005, se rapport 215 0506/2006 till Naturvårdsverket [37].

Fisk bidrar med huvuddelen (49 %) av *per capita*-intaget hos svenska konsumenter (se tabell 9 och figur 1). Också i studien från 1999, stod fisk för huvuddelen av intaget (34%). Även Kiviranta et al. har visat att fisk står för det största bidraget till intaget av PCDD/F och PCB i Finland. I Matkorgsstudien 2005 bidrog kött med 15 %, mejeriprodukter med 22 % och fetter/oljor med 13 % till totala intaget av dioxiner och dioxinlika PCB. Dessa resultat stämmer väl överens med studien från 1999. Fisk är också den största enskilda källan när det gäller klorerade pesticider (se tabell 9 och figur 2). Av  $\Sigma$ DDT kommer 52 % från fisk, 26 % från mejeriprodukter och 17 % från kött.

Tabell 9. Beräknade *per capita*-intag av persistenta halogenerade organiska miljöföroreningar från 5 individuella matgrupper i Matkorgen 2005\* (<LOQ= ½ LOQ); antal kongener som analyserats är givna inom parantes.

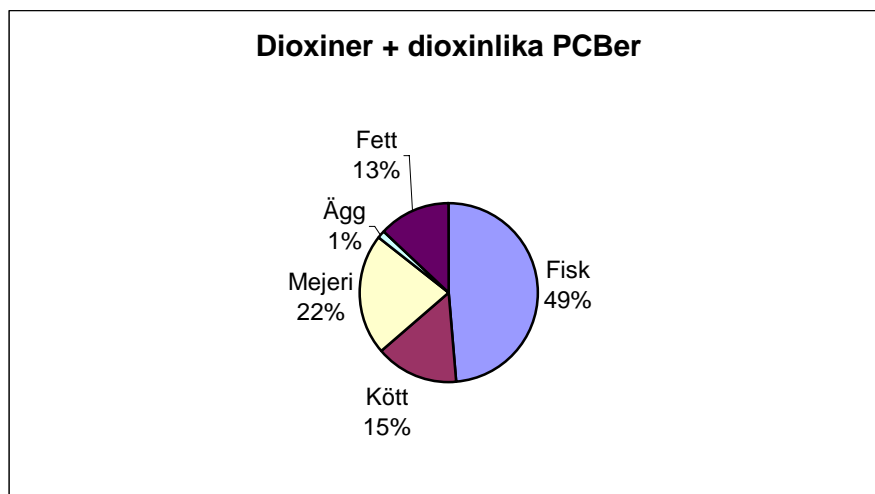
Substans	Intag (TEQ-baserat intag i pg/dag, övriga föreningar i ng/dag)											
	Fisk		Kött		Mejeri prod.		Ägg		Fett		Totalt	
	2005	1999	2005	1999	2005	1999	2005	1999	2005	1999	2005	1999
<b>PCDD/DF TEQ</b>	9,8	12,8	3,3	9,5	5,8	12,8	0,5	2,1	5,3	13,5	24,7	54,4
<b>PCB TEQ</b>	14,9	18,2	4,3	4,8	5,4	5,9	0,2	3,7	1,3	7,1	26,2	41,4
<b>Total TEQ</b>	24,8	31,0	7,6	14,3	11,2	18,7	0,7	5,9	6,6	20,6	50,9	95,8
<b><math>\Sigma</math>PCB (23 st)</b>	236	349	60,8	74,8	49,0	83,6	3,3	33,5	13,7	58,9	362	615
<b>PCB 153</b>	55,0	79,4	15,4	22,2	12,1	23,1	0,7	9,8	2,0	4,1	85,3	139
<b><math>\Sigma</math>DDT (4 st)</b>	151	256	48,2	82,8	74,9	75,2	2,1	18,4	16,2	71,9	292	523
<b><i>p, p'</i>-DDE</b>	101	164	33,2	51,7	61,4	58,6	1,4	13,9	13,4	14,4	210	306

\* Baserat på analysdata (<LOQ sattes till ½ LOQ) räknas medelintaget *per capita* ut. Först beräknas mängden av varje substans genom att multiplicera koncentrationen i varje homogenat med den vikt som representerar den årliga per capita-konsumtionen av den matgruppen. Detta ger den årliga konsumtionen av substansen och kan uttryckas på dagsbasis genom att dividera årskonsumtionen med 365.

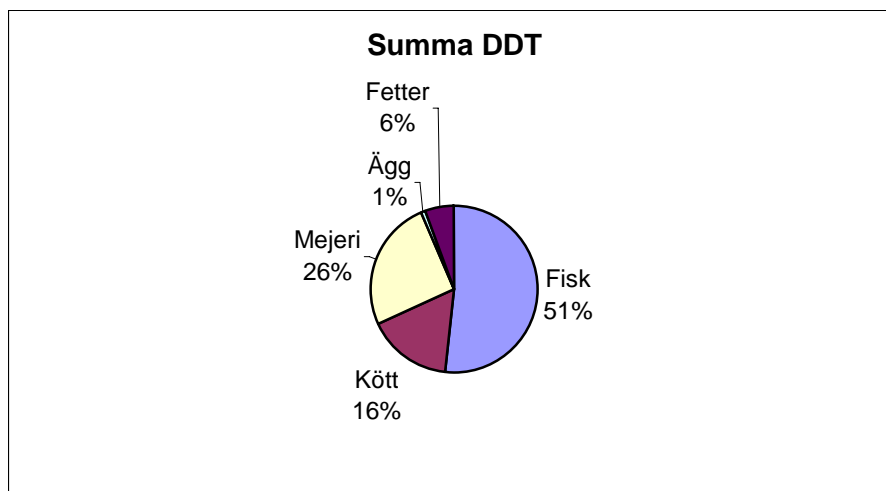


Det dagliga *per capita*-intaget av total-TEQ beräknades till 0.7 pg WHO-TEQ/kg kroppsvikt och dag (medelvikten i Riksmaten användes: 73,7 kg). Det uppskattade intaget från 2005 indikerar ett lägre intag än det som beräknats i Matkorgsstudien 1999 (1.3 pg WHO-TEQ/kg kroppsvikt och dag). Vid en sådan jämförelse bör det dock noteras att delar av minskningen i intag mellan studien 1999 och 2005 skulle kunna vara en följd av lägre kvantifieringsgränser i den senaste studien (istället för en faktisk sänkning av halter).

Generellt sett redovisas lägre nivåer av PCB, PCDD/F och DDT-föreningar i livsmedel då Matkorgsstudien från 2005 jämförs med Matkorgsstudien från 1999. Halterna av föreningarna tillsammans med den årliga *per capita*-konsumtionen av livsmedlen är grunden till intagsberäkningarna i Matkorgsstudierna. Båda dessa grundstenar innehåller dock osäkerheter och ger inget absolut besked om vad konsumenterna exponeras för. Producent- och försäljningsstatistiken över olika matvaror ger förmodligen en viss överskattning av konsumtionen, vilket ger en osäkerhet vid intagsberäkningarna. När det gäller de analyserade halterna ökar osäkerheterna under kvantifieringsgränsen (LOQ). Vid Matkorgsstudien 1999, rapporterades ett flertal substanser under LOQ. Vid Matkorgsstudien 2005 har LOQ för vissa analyter ändrats, vilket ibland medfört att lägre halter av vissa substanser kunnat detekteras. Skillnader i konsumtionsmönster från 1999 till 2005 har förmodligen mindre betydelse då de matvarugrupper som står för största intaget av dessa ämnen faktiskt har ökat (fisk, kött och mejeri).



Figur 1. Intagsförhållande av dioxiner och dioxinlika PCB från olika livsmedelsgrupper i Matkorgen 2005.



Figur 2. Intagsförhållande av  $\Sigma$ DDT från olika livsmedelsgrupper i Matkorgen 2005.

### Riksmaten - barn 2003

Baserad på en riksomfattande kostundersökning på barn, Riksmaten - barn 2003 [35], har Livsmedelsverket nyligen gjort en intagsberäkning av dioxiner och dioxinlika PCB hos barn [38]. Kostundersökningen omfattade 590 stycken 4-åringar, 889 skolbarn i årskurs 2 (8-9 år) och 1016 i årskurs 5 (11-12 år). Exponeringen för dioxiner och dioxinlika PCB uppskattades med hjälp av matdagbok, enkäter samt aktuella analysdata från i huvudsak animaliska livsmedel. Haltdata för intagsberäkningen hämtades från Livsmedelsverkets undersökningar genomförda 1999-2004 samt från Livsmedelsverkets kontrollprogram 2003-2004. Livsmedlen delades in i mejeriprodukter (mjölk, yoghurt, fil, ost, grädde), kött/fågel (kött, färsrätter, korv, leverpastej, blodmat, kyckling), ägg, fisk (odlad lax, östersjölax, insjö-, platt- och mager havsfisk, strömming/böckling, sill/makrill, tonfisk på burk, skaldjur, fiskpinnar/fiskbullar), matfett (smör, margarin, glass) och övrigt fett (fettdelen i t.ex. pizza, paj, pannkaka, crepes och våfflor).

Med hjälp av svaren i kostenkäten, där fisksort och den beräknade konsumtionsfrekvensen under det senaste året antecknades, möjliggjordes en uppskattning av fiskkonsumtionen. Konsumtionsfrekvensen angavs genom följande svarsalternativ: aldrig, 1-4 ggr/år, 5-8 ggr/år, 9-12 ggr/år, 2-3 ggr/månad, 1 gång/vecka, 2 ggr/vecka eller 3-6 ggr/vecka. Portionsstorlekar skattades med hjälp av Matmallen, ett häfte med tecknade illustrationer av livsmedel och fotografier av portionsstorlekar. Enligt enkäterna uppgav 70 % av barnen i alla åldersgrupper att de aldrig konsumerat vare sig östersjölax eller strömming/böckling under det senaste året. Fiskpinnar/fiskbullar och mager havsfisk (t.ex. torsk, sej, kolja) var de mest frekvent konsumerade sorterna med en genomsnittlig daglig konsumtion

på 9,6 g (4-åringar), 11,9 g (8-9-åringar) och 13,7 g (11-12-åringar). Cirka 20 % och 4,5 % av barnen uppgav att de konsumerar fiskpinnar en gång respektive två gånger i veckan. Mellan 11 och 18 % uppgav att de konsumerar mager havsfisk en gång i veckan. Efter fiskpinnar och mager havsfisk var odlad lax den mest konsumerade fisksorten, med en genomsnittlig daglig konsumtion på mellan 1,6 och 2,8 g.

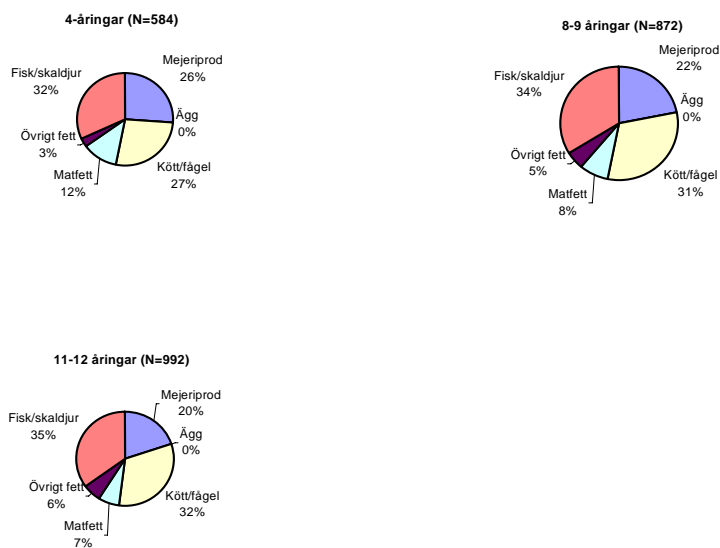
Tabell 10. Beräknade intag av dioxiner och dioxinlika PCB (total-TEQ) från samtliga livsmedel

	pg/dag		pg/kg kroppsvikt/dag		pg/kg kroppsvikt/vecka	
	Flickor	Pojkar	Flickor	Pojkar	Flickor	Pojkar
<b>4-åringar</b>						
Medel	46,4	48,2	2,6	2,6	18,2	18,5
SD	23,6	24,3	1,4	1,5	9,5	10,3
25 percentil	33,5	33,5	1,9	1,8	13,1	12,9
Median	41,4	43,6	2,3	2,4	15,9	16,6
75 percentil	52,5	55,1	2,9	3,0	20,5	21,2
95 percentil	91,2	89,1	4,8	4,8	33,5	33,6
Min	12,4	3,3	0,65	0,2	4,6	1,3
Max	255	228	12,8	15,2	89,3	106
N	286	298	260	262	260	262
<b>8-9-åringar</b>						
Medel	62,6	67,0	2,1	2,2	14,7	15,1
SD	49,0	38,6	1,7	1,3	12,0	9,2
25 percentil	39,8	44,0	1,3	1,4	8,8	9,8
Median	53,5	59,1	1,8	1,9	12,4	13,2
75 percentil	68,3	77,1	2,4	2,5	16,6	17,3
95 percentil	130	133	4,2	4,2	29,1	29,6
Min	13,2	19,3	0,5	0,6	3,5	4,5
Max	704	358	23,5	11,9	164	83,1
N	432	440	398	389	398	389
<b>11-12-åringar</b>						
Medel	56,0	64,7	1,4	1,6	9,7	11,0
SD	43,1	60,7	1,1	1,4	7,9	9,6
25 percentil	35,2	41,4	0,8	0,98	5,8	6,9
Median	47,1	54,6	1,2	1,3	8,0	9,4
75 percentil	63,8	71,8	1,6	1,8	11,1	12,7
95 percentil	120	117	3,0	2,9	21,0	20,3
Min	12,0	9,3	0,24	0,19	1,7	1,3
Max	660	856	16,9	22,4	118	157
N	486	506	465	484	465	484

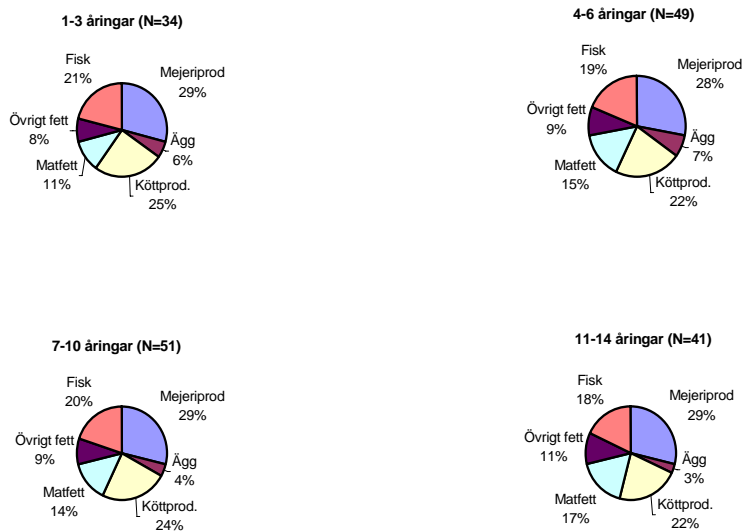
Medianintaget av dioxiner och dioxinlika PCB (total-TEQ) hos 4-åringarna var 2,3 pg/kg kroppsvikt och dag för flickor och 2,4 pg/kg kroppsvikt och dag för pojkar. Flickor i åldern 8-9 år och 11-12 år hade ett intag på 1,8 respektive 1,2 pg/kg kroppsvikt och dag. Motsvarande intag för pojkarna var 1,9 och 1,3 pg/kg kroppsvikt och dag. Ingen skillnad i intag kan alltså urskiljas för flickor och pojkar i de olika åldrarna. Det högsta totala TEQ-intaget räknat per kg kroppsvikt observerades alltså bland 4-åringarna där 95 % percentilen låg på 4,8 pg TEQ/dag (se tabell 10). Beräknat från medianintaget stod fisk/skaldjur för den största andelen av barnens exponering för dioxiner och dioxinlika PCB (32-35 % beroende på vilken åldersgrupp som avses) medan kött/fågel och mejeriprodukter står för 27-32 % respektive 20-26 % (figur 3). Det minsta bidraget till totalexponeringen i samtliga åldersgrupper kom från ägg. Bland fisksorterna står fet östersjöfisk (lax och strömming) för 2,9-15 % av det totala dioxinintaget hos barn, medan odlad lax står för 7,8-10 % och mager havsfisk för 3,5-4,6 %.

Livsmedelsverkets kostrekommendation att konsumera fet östersjöfisk (lax, strömming) högst en gång i månaden följdes av de flesta flickor. 2,5 % av flickorna i 4 års ålder (7 av 283), 4,0 % av flickorna i 8-9-års ålder (17 av 429) och 4,5 % av flickorna i 11-12-års ålder (22 av 488) uppgav att de konsumerar östersjöfisk oftare än en gång i månaden (svarsalternativ 2-3 ggr/månaden, eller oftare). Konsumtion av östersjöströmming bland flickorna i alla åldersgrupper var enligt enkäterna lägre än konsumtion av östersjöfisk (2,0-2,8 %). Bland dessa "högkonsumenter" fanns även de barn som hade högst intag av total-TEQ (12,8-23,5 pg/kg kroppsvikt och dag). Det är dock möjligt att konsumtionen av östersjöfisk är överskattad bland högkonsumenter. Normalt sett är det svårt att få tag på denna typ av fisk i butikerna. Många konsumenter har troligen också svårt att skilja på olika laxtyper i butiken, vilket kan orsaka förväxlingar mellan odlad lax och vild östersjöfisk. Om barnen ingår i familjer som fiskar lax för husbehov så är det dock möjligt att få tillgång till denna typ av fisk mer regelbundet.

I jämförelse med den senaste nationella intagsberäkningen av dioxiner och dioxinlika PCB för barn som gjordes under 2002 [39] med hjälp av konsumtionsdata från 1989 [40] och haltdata från Matkorsprojektet 1998/1999, tycks intaget av dioxiner och dioxinlika PCB ha sjunkit och den livsmedelsgrupp som utgör den största exponeringskällan ha ändrats. Det totala TEQ-intaget bland barnen (1-10 år) i undersökning 2002 uppgick till mellan 2,1 och 3,5 pg TEQ per kg kroppsvikt och dag, och mejeriprodukter gav det största bidraget till den totala TEQ-exponeringen (28 – 29 %), följt av kött/fågel (22 – 25 %) och fisk (18 – 21 %) (figur 4).



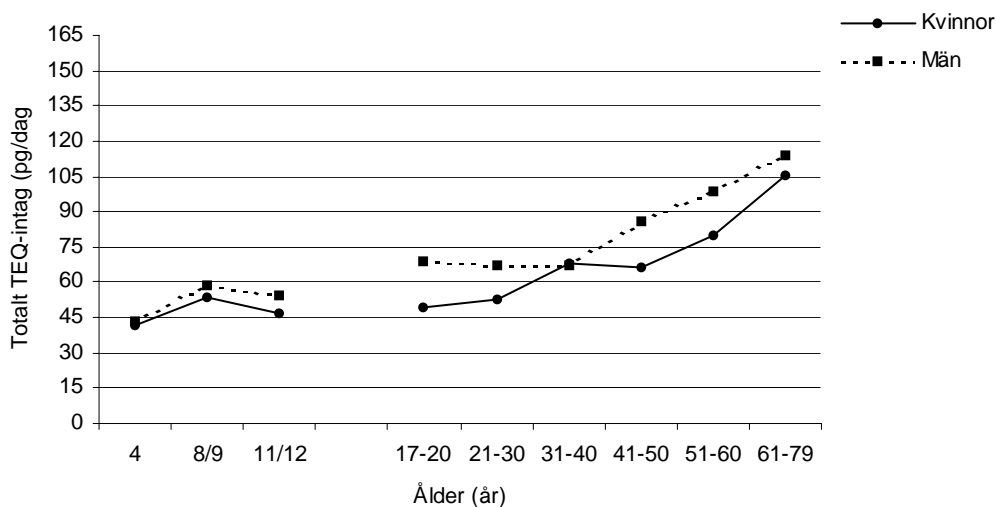
Figur 3. Livsmedelsgruppernas procentuella bidrag till barns exponering för dioxiner och dioxinlika PCBe (total TEQ-exponering) i de olika åldersgrupperna. Uträkningarna är baserade på medianintag av total-TEQ från respektive livsmedelsgrupp [38].



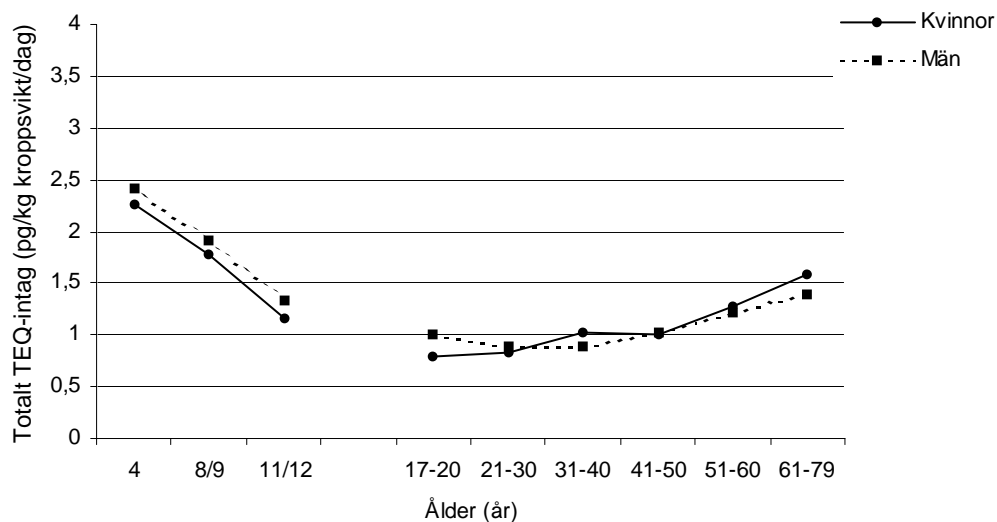
Figur 4. Livsmedelsgruppernas procentuella bidrag till total TEQ-exponeringen bland barnen (1-14 år) i undersökningen 2002 [39].

Faktorer som kan ha bidragit till denna skillnad kan vara sådana som ändrade konsumtionsvanor, högre/lägre haltdata av dioxiner och dioxinlika PCB i livsmedel, olika antal deltagare i undersökningen samt avsaknad i undersökningen 1989 av enkäter med detaljerad information om konsumtionsfrekvensen av olika fisksorter. Enligt matdagboken i barnundersökningen 2003 [35] har konsumtionen av mejeriprodukter sjunkit sedan 1989 [40] liksom fetthalterna i dessa produkter. Ingen skillnad i fiskkonsumtionen har observerats mellan åren 1989 och 2003 bland barnen mellan 1 och 14 år (cirka 20 g/dag), medan konsumtionen av kött/fågel har ökat något.

TEQ-intaget per person ökar med åldern (figur 5) men det minskar räknat per kg kroppsvikt (figur 6). Medianintaget av dioxiner och dioxinlika PCB räknat per kg kroppsvikt för 4-åringarna var dubbelt så högt som hos vuxna (17 – 75 år; [25]) medan intaget för 11-12-åringarna låg på samma nivå som intaget för vuxna.



Figur 5. Medianintag av total-TEQ (pg/kg kroppsvikt och dag) hos barn och vuxna. Data från två undersökningar [38, 41].



Figur 6. Medianintag av total-TEQ (pg/kg kroppsvikt och dag). Data från två undersökningar [38, 41].

### Riksmaten 1997-98

De intagsberäkningar för vuxna i åldern 18-75 år som gjorts i Livsmedelsverkets rapport 25, 2005 [41], baseras på haltdata för dioxiner (PCDD/PCDF) samt dioxinlika PCB i olika livsmedel (fisk, skaldjur, kött, ägg, mjölkprodukter och fetter) från olika projekt år 1999-2004. Dessa haltdata kombinerades med konsumtionsdata från Riksmaten 1997-98 [42], för att få ett mått på intaget av dioxiner/furaner samt dioxinlika PCB från födan.

Tabell 11. Intag av PCDD/PCDF och dioxinlika PCB (total-TEQ) deltagarna i Riksmaten samt bidrag i procent till totala intaget (n = 1185).

<b>Intag av total-TEQ (pg/d) för alla konsumenter</b>				
	Mv	Med	95:e percentilen	% av tot.intag (med)
Fisk *	54	35	157	51
Kött o fågel	9,7	8,5	21	12
Mejeriprodukter	14	12	29	17
Vegetabiliskt fett	7,9	5,6	23	8,2
Övrigt fett	8,0	7,0	19	10
Ägg	0,02	0,5	2,8	0,7
<b>Totalintag</b>				
pg/dag	<b>94</b>	<b>75</b>	<b>204</b>	
pg/kg kv/dag	<b>1,3</b>	<b>1,1</b>	<b>2,9</b>	
* varav:				
Fet östersjöfisk	28	11	100	42
Annan fet fisk	14	7,8	45	30
Övrig fisk	7,5	6,1	17	24
Skaldjur	4,8	1,0	15	3,9
<i>Fisk, totalt</i>				<i>100</i>

Medianintaget av dioxiner och PCB för deltagarna i Riksmaten var 1,1 pg WHO-TEQ/kg kroppsvikt och dag. Fisk och skaldjur bidrog med 51 % till det totala intaget, mjölkprodukter med 17 % och kött med 12 % [41] (se tabell 11). Bland män bidrog konsumtion av fet östersjöfisk med i medeltal (median) 42 % till intaget från fisk, bland kvinnor i åldern 41-74 år med 44 %. Hos kvinnor i barnafödande ålder (17-40 år) var medianintaget 0,93 pg WHO-TEQ/kg kroppsvikt och dag, där fisk och skaldjur bidrog med 45 %, mjölkprodukter med 20 % och kött med 12 % [41] (se tabell 12.). Konsumtion av fet östersjöfisk bidrog bland dessa kvinnor i medeltal (median) med endast 2 % till intaget från fisk. 5 % av kvinnorna under 41 års ålder hade intag på 2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag eller högre (Tabell 12). Runt 70 % av de kvinnor som hade intag över 2 pg TEQ/kg/dag konsumerade fet östersjöfisk mer än 1 gång/månad, vilket är Livsmedelsverkets nuvarande kostråd för denna typ av fisk. De kvinnor som följer kostråden, men som ändå hade ett intag över 2 pg TEQ/kg kroppsvikt, hade i allmänhet en relativt stor konsumtion av övrig fisk och mejeriprodukter.



Tabell 12. Intag av PCDD/PCDF och dioxinlika PCB (total-TEQ) hos kvinnor 17-40 år samt bidrag i procent till totala intaget (n = 271).

<b>Intag av total-TEQ (pg/d) hos kvinnor 17-40 år</b>				
	Mv	Med	95:e percentilen	% av tot.intag
Fisk*	32	25	87	45
Kött o fågel	8,0	6,7	19	12
Mejeriprodukter	12	11	25	20
Vegetabiliskt fett	6,5	5,0	17	9,1
Övrigt fett	7,6	7,0	17	13
Ägg	0,6	0,5	2,4	0,9
<b>Totalintag</b>				
pg/dag	<b>67</b>	<b>62</b>	<b>127</b>	
pg/kg kv/dag	<b>1,0</b>	<b>0,93</b>	<b>2,0</b>	
<i>*varav:</i>				
Fet östersjöfisk	11	0,19	34	1,5
Annan fet fisk	9,4	5,6	33	44
Övrig fisk	7,0	6,0	16	47
Skaldjur	4,5	1,0	7,6	7,8
<i>Fisk, totalt</i>				<i>100</i>

mv = medelvärde.

med = median.

kv = kroppsvikt.

## Gravida

Under perioden 1996-1999 genomförde Livsmedelsverket ett projekt där gravida och ammande Uppsalakvinnors exponering för bland annat PCDD/F, PCB och *p,p'*-DDE studerades [43]. Förstföderskor i åldern 18-41 år, som deltog som kontroller i en studie av riskfaktorer för tidiga missfall [44], rekryterades i sen graviditet. Av de tillfrågade 395 kvinnorna tackade 335 ja till att lämna ett blodprov i sen graviditet. Bland dessa deltagare svarade 249 på ett frågeformulär om de kostvanor de haft under året de blev gravida [43] (Tabell 13). En jämförelse av konsumtion av kött och köttprodukter, samt fisk och fiskprodukter, mellan förstföderskorna från Uppsala och kvinnor i åldern 25-34 år, som deltog i Riksmaten 1997-98, visade att förstföderskornas konsumtion (median och 95:e percentilen) inte avvek från det normala [43]. Det dock svårt att komma ihåg vilka kostvanor man har. Därför är data från kostundersökningar baserade på frågeformulär osäkra, särskilt när det gäller data på individnivå.

Tabell 13. Kostvanor (medelvärde (SD)) under året då de deltagande förstföderna från Uppsalaområdet blev gravida (1995-1998). Resultaten gäller för kvinnor som var födda i Sverige.

Livsmedel	Graviditetsår (g/dag)	N
Kött	100 (47)	249
Mjölkfett	26 (14)	249
Ägg	12 (9)	249
Fisk totalt	24 (20)	249
Fet östersjöfisk	1 (3)	249
Annan fet fisk	5 (6)	249
Mager fisk	18 (5)	249

När det gäller konsumtion av fet östersjöfisk (vild lax/havsöring och sill/strömming från Östersjön och Bottniska viken) så uppgav mer än hälften av kvinnorna att de aldrig åt fet östersjöfisk under året de blev gravida [43]. Ungefär 8 % uppgav en konsumtion som var högre än 1 gång per månad, vilket för närvarande är Livsmedelsverkets kostråd [43].

I Uppsalastudien beräknades medianintaget av dioxiner och dioxinlika PCB från livsmedel bland förstföderna, uttryckt som total-TEQ, till 0,9 pg total-TEQ/kg kroppsvikt och dag [43] (Tabell 14). Intaget varierade mellan 0,3 till 5 pg/kg kroppsvikt. Fem procent av kvinnorna hade ett intag som låg på 2 pg/kg kroppsvikt eller högre.

Mjölkfett och fisk stod i medeltal för cirka 60 % av total-TEQ-intaget (30 % var) [43], medan kött i medeltal bidrog med ungefär 20 %, vegetabiliskt fett med 10 % och ägg med 5 %. Över 50% av kvinnorna fick inget bidrag till intaget från fet östersjöfisk, eftersom de uppgav att de aldrig åt sådan fisk. För de 5 % av kvinnorna som hade hög konsumtion av fet östersjöfisk bidrog denna fisk med över 65 % till det totala intaget [43].

Intaget av PCB och *p,p'*-DDE från livsmedel beräknades också för förstföderna från Uppsala (Tabell 14). Medianintaget av  $\Sigma$ PCB (23 kongener) uppskattades till 5,5 ng/kg kroppsvikt och dag (min-max: 1,1-28), och för *p,p'*-DDE till 3,1 ng/kg/dag (0,9-15,4). I dessa fall bidrog fisk i högre grad till medianintaget än vad var fallet för dioxinerna och dioxinlika PCB (60 % för  $\Sigma$ PCB och 45 % för *p,p'*-DDE) [43].

Tabell 14. Beräkning av dagligt intag av PCB, *p,p'*-DDE och total-TEQ för Uppsalakvinnor det år de blev gravida med sitt första barn.

	Median (range)	5:e/95:e percentil	N
<b>ΣPCB (23 kongener)</b>			
Intag (ng/kg/dag)	5,5 (1,1-28)	2,2/14	235
Mjölkfett (%)	15 (1-66)	4/42	249
Kött (%)	11 (0-44)	3/30	249
Veg. fett (%)	6 (0-45)	1/18	249
Ägg (%)	5 (0-46)	1/17	249
Fisk total (%)	63 (0-93)	17/87	249
Fet östersjöfisk (%)	0 (0-85)	0/48	249
<b><i>p,p'</i>-DDE</b>			
Intag (ng/kg/dag)	3,1 (0,9-15,4)	1,5/6,9	235
Mjölkfett (%)	18 (2-70)	5/45	249
Kött (%)	11 (0-38)	3/26	249
Veg. fett (%)	10 (0-54)	3/26	249
Ägg (%)	6 (0-44)	2/19	249
Fisk total (%)	45 (0-89)	9/77	249
Fet östersjöfisk (%)	0 (0-83)	0/45	249
<b>Total TEQ</b>			
Intag (ng/kg/dag)	0,9 (0,3-5,1)	0,5/2,0	235
Mjölkfett (%)	32 (5-78)	11/58	249
Kött (%)	18 (0-65)	5/41	249
Veg. fett (%)	11 (0-44)	3/26	249
Ägg (%)	4 (0-33)	1/13	249
Fisk total (%)	26 (0-76)	4/66	249
Fet östersjöfisk (%)	0 (0-70)	0/27	249

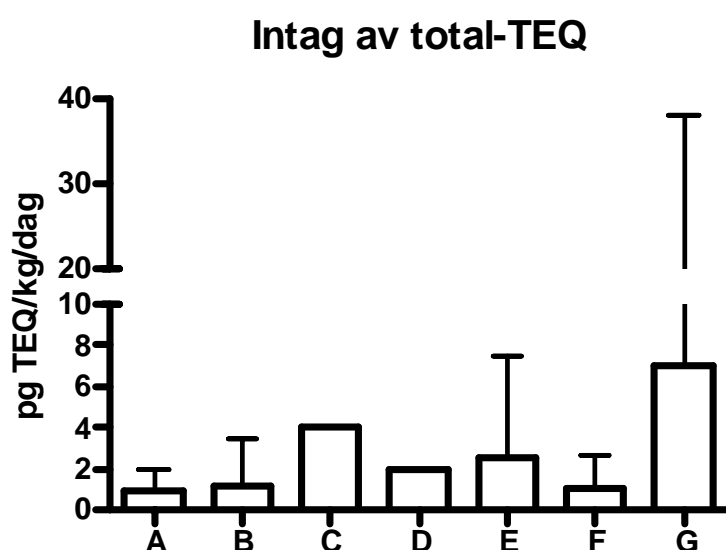
### Storkonsumenter av fisk

Forskare från Universitetsjukhuset i Lund har utfört omfattande studier av PCDD/DF-, PCB- och *p,p'*-DDE-exponering och hälsa hos yrkesfiskare och deras familjer. I en rapport till Naturvårdsverket analyserades sambandet mellan konsumtion av fet östersjöfisk och halter av miljöföroreningarna i kroppen hos män [45]. Bland de 26 män som undersöktes ingick 9 män med mycket hög konsumtion av fet östersjöfisk (median: 8 mål per månad; min-max: 2-58).

Det är svårt att uppskatta männens totala intag av dioxinlika ämnen eftersom det i rapporten inte finns några uppgifter om konsumtion av andra livsmedel. Nedan följer dock ett försök till uppskattning av total-TEQ-intag baserat på intaget av dioxiner och dioxinlika PCB bland män som deltog i Riksmaten 1997-98 [41]. Medianintaget bland män i 17-75-års ålder beräknades i denna undersökning till 83 pg TEQ/dag, varav fet fisk bidrog med 18 pg total-TEQ/dag. Medianintaget av TEQ från fet östersjöfisk bland högkonsumenterna i yrkesfiskarestudien bidrar med cirka 300 pg/dag (8 mål per månad; portionsstorlek 125 g; total-TEQ-halt 10 pg/g fisk). Totalt skulle detta räkneexempel ge ett intag på 365 pg TEQ/dag om

detta intag lades ovanpå medianintaget från Riksmaten minus fet fisk. En kroppsvikt på 70 kg resulterar i ett intag på cirka 5 pg/kg/dag, dvs cirka 5 gånger högre än det totala medianintaget för män i Riksmaten [41] (Fig. 8).

Om den högsta konsumtionen av fet östersjöfisk, som uppgavs i yrkesfiskarestudien [45], används (58 portioner per månad) så skulle bidraget från denna fisk till totalintaget bli ungefär 2400 pg TEQ/dag. Sammantaget blir då intaget av dioxiner och dioxinlika PCB cirka 2500 pg TEQ/dag eller 36 pg/kg/dag för en kroppsvikt på 70 kg, vilket är nästan 40 gånger högre än medianintaget i Riksmaten [41] (Fig. 8).



Figur 8. Intag av PCDD/F och PCB TEQ i olika befolkningsgrupper i Sverige. **A:** Kvinnor från Riksmaten i åldern  $\leq 40$  år (median +95:e percentilen) [41]. **B:** Kvinnor från Riksmaten i åldern  $>40$  år (median + 95:e percentilen) [41]. **C:** Kvinnor från yrkesfiskarefamiljer på ostkusten födda innan 1930 [46]. Kvinnornas intag från fisk lades ovanpå medianintaget (-intag från fisk) för kvinnor  $>40$  år i Riksmaten. **D:** Kvinnor från yrkesfiskarefamiljer på ostkusten födda 1950 och senare [46]. Kvinnornas intag från fisk lade ovanpå medianintaget (-intag från fisk) för kvinnor  $\geq 40$  år i Riksmaten. **E:** Kvinnor med hög konsumtion av fet Vätternfisk [47]. Medelintaget (+extremintag) från fet Vätternfisk lades ovanpå medianintaget (minus fet fisk) för kvinnor  $>40$  år i Riksmaten. **F:** Män i åldern 17 till 25 år från Riksmaten (median, 95:e percentilen) [48]. **G:** Yrkesfiskande män med hög konsumtion av fet östersjöfisk (medelintag+extremintag). Männens intag från fet östersjöfisk lades ovanpå medianintaget (-intag från fet fisk) för män i Riksmaten.

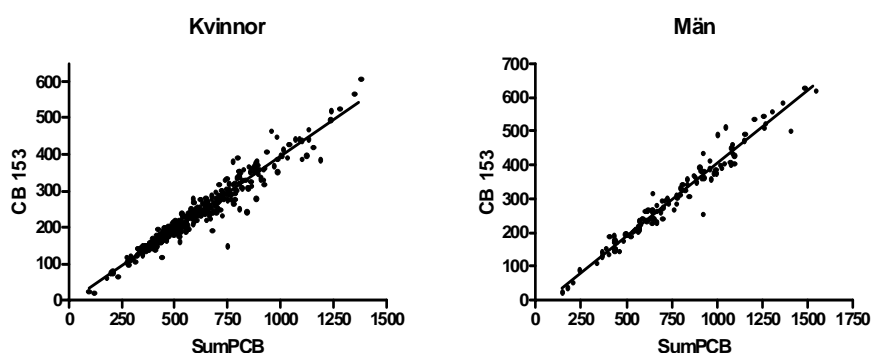
I en större kostundersökning bland yrkesfiskarna uppgav männen från ostkusten att de i medeltal åt 208 g strömming per vecka och 119 g östersjölax per vecka [49], vilket var ungefär dubbelt så mycket som referenspersoner i samma ålder från samma landskap. En konsumtion av cirka 300 g fet östersjöfisk per vecka skulle innebära ett dagligt intag av dioxiner och dioxinlika PCB på cirka 430 pg TEQ, motsvarande 6 pg TEQ/kg. Om detta läggs på medianintaget för Riksmatens män (-fet fisk) innebär det ett intag på 490 pg TEQ/dag eller 7 pg/kg/dag vilket är 7 gånger högre än det totala medianintaget för män i Riksmaten (Fig. 8) [41].

I en studie av hustrur till yrkesfiskare från den svenska ostkusten undersöktes kostvanorna bland 100 slumpvis utvalda kvinnor [46]. Äldre kvinnor uppgav att de åt mer fet östersjöfisk än yngre kvinnor. Kvinnor från familjer på ostkusten åt också i medeltal dubbelt så mycket av denna fisk än referenskvinnor i samma ålder från samma landskap [46]. Fiskarekvinnor som var födda innan 1930 uppgav att de i medeltal åt fet östersjöfisk 5 gånger per månad och mager fisk 6 gånger per månad, medan kvinnor födda mellan 1930-1949 åt respektive fisksort 4 respektive 5 gånger per månad. Kvinnor födda efter 1949 åt dessa två fisktyper 2 respektive 3 gånger per månad [46]. För den äldsta åldersgruppen av kvinnor innebär en konsumtion av fet östersjöfisk 5 gånger per månad ett intag av dioxiner och dioxinlika PCB på cirka 200 pg TEQ/dag om en portionsstorlek på 125 g och en total-TEQ-halt på 10 pg/g antas för fisken. Den magra fisken bidrar i detta fall med 13 pg/dag (125 g/dag, 0,5 pg TEQ/g). Om detta intag läggs på medianintaget av dioxiner för kvinnor mellan 41 och 75 år i Riksmaten (35 pg/dag exklusive intag från fisk) [41] så innebär det ett totalintag på 248 pg TEQ/dag, eller 4 pg/kg/d vid en kroppsvikt på 60 kg (Fig. 8). Detta är cirka 4 gånger högre än medianintaget för kvinnor mellan 41 och 75 år i Riksmaten [41]. För de yngsta kvinnorna i yrkesfiskarefamiljerna födda efter 1949 innebar uppgiven medelkonsumtion av fisk ett totalintag av TEQ på 2 pg/kg/d om intaget från fisk lades på medelintaget från andra livsmedel än fisk.

Vättern är förorenad av PCB och dioxiner [47]. I en undersökning av miljöföroreningshalter i blod hos kvinnliga högkonsumenter av Vätternfisk (N=37, ålder 37-87 år) så uppskattades mediankonsumtionen av fet Vätternfisk (röding, öring och lax) till 3 gånger per månad (min-max: 0-12). Om medelhalten av dioxiner och dioxinlika PCB i denna typ av fisk är 8 pg TEQ/g färskvikt [47] så innebär en konsumtion på 3 gånger per månad ett intag på 100 pg TEQ/dag (portionsstorlek 125 g). Tillsammans med medianintaget av total-TEQ för kvinnor i åldern 41-75 år från Riksmaten (49 pg/dag exklusive intag från fet fisk) ger det ett totalintag på 149 pg TEQ/dag, motsvarande 2,5 pg TEQ/kg kv/dag vid en kroppsvikt på 60 kg (Fig. 8) [41]. Extremfallet med 12 portioner fet Vätternfisk per månad resulterar i ett totalintag på 7,5 pg TEQ/kg/d, vilket är cirka 7 gånger högre än medianintaget för deltagande 41-75 år gamla kvinnor i Riksmaten.

### Slutsatser - livsmedelskonsumtion och intag

Animaliska livsmedel är den viktigaste källan för konsumenternas nuvarande exponering för PCB, *p,p'*-DDE och dioxiner. De populationsbaserade kostundersökningarna Riksmaten 1997-98 (vuxna) och Riksmaten -barn 2003 visar att fisk/fiskprodukter, mejeriprodukter och kött/köttprodukter står för de största bidragen till intag av föroreningarna. Konsumtionen av fet fisk från Östersjön är i allmänhet låg bland barn och unga kvinnor. Bland barnen uppgav 70 % att de aldrig åt denna typ av fisk och bland unga kvinnor bidrog denna typ av fisk i medeltal med endast 2 % till det totala intaget av dioxiner och dioxinlika PCB. Bland övriga vuxna bidrog fet fisk från Östersjön i medeltal med cirka 40 % av intaget från fisk. Medianintagen av dioxiner och dioxinlika PCB per kilo kroppsvikt var högst bland de yngsta barnen och minskade med åldern upp till 12-års ålder. Detta beror på att de yngre barnen äter mer mat per kilo kroppsvikt än de äldre barnen. De äldsta barnen hade intag i nivå med vuxna. Beräkningar av intag av dioxiner och dioxinlika PCB baserat på fiskkonsumtionsdata från högkonsumenter av fet fisk från Östersjön och Vättern visade att hög konsumtion av denna typ av fisk (mer än en gång per vecka) resulterar i intag som ligger 2,5 till 7 gånger högre än medianintaget för vuxna i Riksmaten. I extremfallet, då denna typ av fisk konsumerades flera gånger varje dag, låg intaget 40 gånger högre.



Figur 9. Sambandet mellan serumhalt av  $\Sigma$ PCB (10 kongener) och CB 153 (ng/g fett) bland svenska män och kvinnor provtagna 1995-96 [50, 51].

## Halter av PCB, *p,p'*-DDE, PCDD/F och PBDE i kroppen

Denna typ av ämnen är fettlösliga och stabila, och försvinner långsamt ur kroppen. I allmänhet anses halten i fett från olika vävnader och organ att vara i jämvikt med varandra. Halten av föreningarna i kroppen mäts oftast i fett från blodserum eller blodplasma, i fettbiopsier, eller i fett från modersmjölk, och halterna från dessa olika provtyper är oftast jämförbara. Halter som uppmäts i kroppsfett är i många fall ett resultat av en lång tids exponering innan provtagning, eftersom denna typ av ämnen bioackumuleras i kroppen under många år. Analyser av PCB, *p,p'*-DDE, PCDD/DF och PBDE är kostsamma och därför har man försökt hitta markör-substanser som kan ge ett representativt mått på halten av en hel grupp av dessa ämnen. För totalhalten av PCB som finns i kroppen har halten av PCB 153 visat sig fungera bra (Fig. 9). PCB 153 har därför använts i många studier som markör för totalhalten av PCB.

### Barn

Inga studier finns tillgängliga gällande kroppsbelastningen av persistenta halogenerade organiska ämnen hos svenska barn, men däremot har ett flertal studier från andra länder publicerats. I tabell 16 och i texten nedan redovisas resultat från några studier i Europa och Nordamerika. Det är svårt att jämföra resultaten i de olika studierna på grund av variation i barnens ålder, provtagningsår, analysmetoder, mm, mellan studierna. Vissa studier har också fettjusterat blodhalterna av ämnena medan andra studier inte gjort det. Endast en studie av dioxinhalterna i blod från barn har återfunnits, och i denna tyska studie var medianhalten av PCDD/F TEQ 5,5 pg/g fett [52].

Vissa mönster i haltvariationen mellan och inom studier går dock att urskilja. I en studie av 7 månader gamla inuitbarn från norra Québec (Kanada) rapporteras höga halter av PCB och *p,p'*-DDE [53]. Halterna var fettjusterade och om man antar att fetthalten i plasma är 0,7 % och att densiteten är 1 kg/l plasma blir de angivna medelhalterna av  $\Sigma$ PCB, PCB 153 och *p,p'*-DDE 1,8, 0,5 respektive 1,8 µg/l, vilket är klart högre än de halter som uppmäts i de andra studierna (Tabell 15). En orsak till dessa relativt höga halter är att fisk och marina däggdjur, med höga PCB- och *p,p'*-DDE-halter, utgör en betydande del av kosten hos denna population.





Tabell 15. Blodhalter av persistenta halogenerade organiska föreningar hos barn (nyfödda-10 år gamla).

Land	Tyskland	Tyskland	Kanada, inuiter	Holland	Tyskland	USA	Tyskland		Tyskland
Ålder	Nyfödda	6 veckor	7 månader	3,5 år	3,5 år	4 och 11 år	7-10 år		10 år
År	2002	-	1995-2001	1994	1996-98	1984-5/91-2	1994-95		2002/03 <sup>9</sup>
Matris	Serum	Serum	Plasma	Plasma	Serum	Serum	Helblod		Helblod
N	20	10/10 <sup>1</sup>	172	100/93 <sup>1</sup>	92	179 (4 år) 156 (11 år)	44/293 <sup>1</sup>	cirka 320	cirka 400
Haltangivelse	Medel (min-max)	Medel (min-max)	Medel (min-max)	Median (min-max)	Median (5-95 percentil)	Medel ± sd	Medel (95 % konf.int.)	Median (min-max)	Median (min-max)
Enhet	µg/l	µg/l	µg/kg fett	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
<i>p,p'</i> -DDE	0,18 (0,07-0,54)	1,05 (0,76-3,49) 0,18 (0,07-0,54) <sup>1</sup>	256 (214-307)				0,33 (0,13-1,07) 0,22 (0,13-0,37) <sup>1</sup>		0,17 (0,01-12,1)
HCB		0,13 (0,04-0,52) 0,04 (0,02-0,21) <sup>1</sup>					0,23 (0,11-0,55) 0,16 (0,10-0,25) <sup>1</sup>		0,08 (0,01-0,28)
β-HCH							0,07 (0,03-0,31) 0,04 (0,02-0,07) <sup>1</sup>		0,02 (<0,02-0,62)
PCB 153		0,49 (0,05-0,98) 0,11 (0,05-0,25) <sup>1</sup>	76 (62-93)					0,17 (0,02-1,59)	0,09 (0,03-1,01)
ΣPCB		1,19 (0,16-2,25) 0,29 (0,12-0,63) <sup>1,3</sup>	259 (218-307) <sup>8</sup>	0,75 (0,23-5,9) 0,21 (0,08-0,46) <sup>1,5</sup>	1,22 (0,23-3,35) <sup>3</sup> 0,36/0,68/1,77 <sup>2,3</sup>	2 ± 3 (4 år) <sup>4</sup> 1 ± 1 (11 år) <sup>4</sup>	0,54 (0,20-1,63) 0,35 (0,18-0,67) <sup>1,6</sup>	0,38 (0,06-3,6) <sup>3</sup> 0,47 (0,10-4,5) <sup>7</sup>	0,20 (0,04-2,5) <sup>3</sup> 0,23/0,15 <sup>1,3</sup>
PCDD/F TEQ									5,5 pg/g fett <sup>10</sup>
<b>Referens</b>	[54]	[55]	[53]	[56]	[57]	[58]	[59]	[60]	[52]

<sup>1</sup>ammade barn/ej ammade barn.

<sup>2</sup>ammade max 2 veckor/ammade 2 veckor-4 månader/ammade mer än 4 månader.

<sup>3</sup>PCB 138+153+180.

<sup>4</sup>"total-PCB".

<sup>5</sup>PCB 118+138+153+180.

<sup>6</sup>PCB 101+118+138+153+170+180+183+187.

<sup>7</sup>PCB 118+138+153+170+180+183+187.

<sup>8</sup>PCB 28+52+99+101+105+118+128+138+153+156+170+180+183+187.

<sup>9</sup>Studien pågick 1996-2003. Här redovisas endast resultat från 2002/03.

<sup>10</sup>Medelhalt i 16 samlingsprover från 2002-03.

Ett flertal studier från Tyskland, Belgien, Holland, Kanada och USA har visat att amning påverkar kroppsbelastningen av PCB från spädbarnstiden upp till 17 års ålder [52, 55-57, 59, 61-63] (Tabell 15). I den epidemiologiska studien av inuitbefolkningen i norra Québec var t.ex. medelnivåerna av PCB i plasmafett hos 7 månader gamla barn som ammas i mer än 3 månader 6,6 gånger högre än hos barn som inte ammas alls [53, 62]. Liknande resultat har presenterats av Patandin et al (1997) [56] som visade att medianhalterna av PCB i plasma hos 3,5 år gamla barn var 3,6 ggr högre hos ammade barn jämfört med de barn som inte ammas alls. I denna studie var amningstiden och PCB-nivåerna i moderns bröstmjolk viktiga indikationer på PCB-nivåerna hos barnen i den ammade gruppen. I den icke ammade gruppen var däremot PCB-nivåerna hos barnen signifikant relaterade till plasmanivåerna hos modern i sen graviditet. Hos 7-10 år gamla barn i Tyskland fann man ett positivt samband mellan amningstidens längd och halterna av DDE, HCB,  $\beta$ -hexaklorcyklohexan (-HCH) och PCB i helblod [59, 60]. Ännu vid 17 års ålder har ett positivt samband mellan PCB-halterna i serum och amningstidens längd kunnat påvisas [61].

Resultaten tyder på att skillnaderna mellan ammade och icke ammade barn minskar från 7 månaders till 10 års ålder. Detta beror bland annat på den utspädning av modersmjölksexponeringen som sker till följd av barnets snabba tillväxt. Dessutom hinner en del av det PCB som ackumulerades från modersmjölken att försvinna från kroppen under uppväxten genom metabolism och exkretion. Slutligen ökar kostens bidrag till kroppsbelastningen med ökad ålder efter amningsperioden. Patandin et al. (1999) [64] har tagit fram en modell för att beräkna det kumulativa intaget av PCB och dioxiner från 0 till 25 års ålder. Resultaten från dessa beräkningar visade att 6 månaders amning under spädbarnstiden bidrog med 12-14 % till det kumulativa intaget av total-TEQ under de 25 första levnadsåren. Kreuzer et al. (1997) [65] har tagit fram en teoretisk modell som beskriver kroppsbelastningen av dioxiner (TCDD) under hela livet. Simuleringarna i denna studie visar att kroppsbelastningen av TCDD hos barn som ammas snabbt ökar och når en topp under amningsperioden. Därefter sjunker halterna, och sammanfaller med halterna hos icke ammade barn vid cirka 7 års ålder. Hos icke ammade barn sjunker TCDD-halterna något under det första levnadsåret, för att därefter långsamt öka och nå ett maximum vid 16 års ålder. Från 16 till 60 års ålder förutsäger modellen att kroppsbelastningen av TCDD minskar mycket långsamt [65]. Sammantaget tyder experimentella och modellerade data på att skillnaderna i kroppsbelastningen av PCB och PCDD/F mellan ammade och icke ammade barn minskar med åren, men det är oklart vid vilken ålder skillnaderna har jämnats ut helt. Livsmedelsverkets studier antyder att den exponering för PCB och  $p,p'$ -DDE som en flicka utsätts för under amningsperioden kan ha viss betydelse för kroppsbelastningen då hon själv blir gravid [66, 67] (se avsnittet "Gravida och ammande"). Andra livsstilsfaktorer och medicinska faktorer som visats vara associerade med halterna av PCB,  $p,p'$ -DDE och andra likande ämnen hos barn är kön, kropps-

sammansättning, serumhalter av triglycerider och kolesterol samt intaget av animaliskt fett. Pojkar har haft högre blodhalter av HCB, PCB och PCDD/F än flickor [52, 61]. Halterna (färskviktsbasis) ökar också med ökande koncentration av triglycerider och kolesterol i serum, samt med ökande intag av animaliskt fett. Halterna minskar med ökande kroppsvikt, ökande BMI (Body Mass Index) och ökande kroppsfettsinnehåll [52, 59, 61]. I några studier har tidstrender av PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE hos barn undersökts. Lackmann (2005) [54] undersökte serumhalterna av *p,p'*-DDE hos nyfödda barn i Tyskland mellan 1984 och 2002. Medelhalterna minskade signifikant under tidsperioden, från 1,49 (1984-85) till 0,18 (2002) µg/l. En annan studie [52] visade att halterna av DDE, HCB, PCB och PCDD hos 10-åringar minskade med en faktor 2-4 under perioden 1996-2003.

### **Gravida och ammande**

Livsmedelsverket har sedan 1980-talet samlat in bröstmjolk för analys av persistenta halogenerade organiska miljöföroreningar. Bröstmjolk samlades bland annat in från kvinnor på olika platser i Sverige under 1981-1990 [68] samt från förstföderskor i Uppsala och Sundsvall under 1994 [69]. Vid den senaste stora uppdateringen av Livsmedelsverkets kostråd gällande förorenad fet fisk [70] framkom vissa brister i bakgrundmaterialet, framförallt gällande den aktuella kroppslastningen av bland annat PCB och PCDD/F hos gravida och ammande kvinnor i Sverige. Med anledning av detta genomfördes under perioden 1996-1999 ett större projekt där gravida och ammande Uppsalakvinnors exponering för persistenta halogenerade organiska föreningar studerades [43, 67] (Tabell 16). Totalt tillfrågades 395 förstföderskor om de ville delta i studien, och av dessa lämnade 323 ett blodprov i sen graviditet (graviditetsvecka 32-34) [43]. Efter förlossningen kontaktades mödrarna igen och tillfrågades om de var villiga att lämna bröstmjölksprover etc., och totalt 211 kvinnor donerade bröstmjolk [67] (Tabell 16).

Sedan 2000 har Livsmedelsverket, med ekonomiskt stöd från Naturvårdsverkets Miljöövervakning, fortsatt att samla in blod, hår och bröstmjolk från förstföderskor i Uppsala. Insamlingarna har skett vartannat år (2000, 2002, 2004) och totalt 94 kvinnor har donerat bröstmjolk (Tabell 16). Samtliga bröstmjölksprover samlades in av kvinnorna själva under den tredje veckan efter förlossningen. Bland de kvinnor som lämnade blod i sen graviditet (1996-1999) var medianåldern 28 år, och bland samtliga kvinnor som lämnade bröstmjolk (1996-2004) var medianåldern 29 år [43, 67, 71].

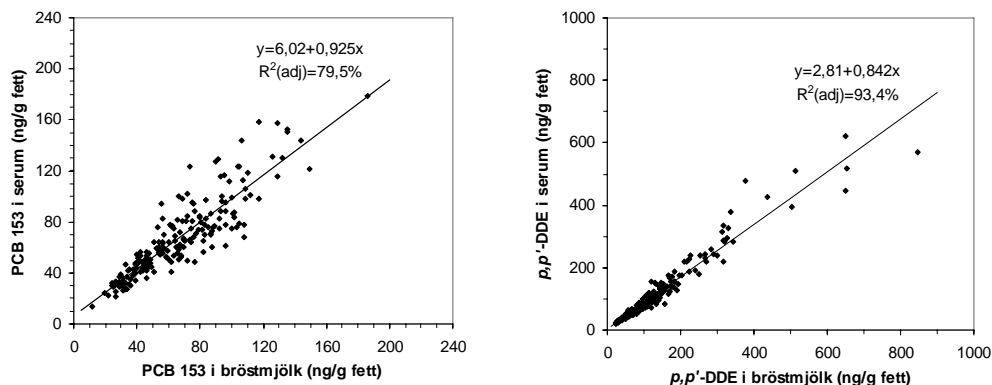
**Tabell 16.** Halter av PCBer, klorerade bekämpningsmedel, dioxiner och bromerade flamskyddsmedel (median (range)) i kroppen hos gravida förstföderskor (vecka 32-34) i Uppsala län 1996-1999 (serumhalter) samt hos ammande förstföderskor i Uppsala län 1996-2004, Göteborg 2001, Lund 2003 och Lycksele 2003-2004 (bröstmjölksalter). Enheten är ng/g fett om inget annat anges.

Substans		Uppsala 1996-1999 Serum, sen grav.	Uppsala 1996-2004 Bröstmjölksalter	Göteborg 2001 Bröstmjölksalter	Lund 2003 Bröstmjölksalter	Lycksele 2003-04 Bröstmjölksalter
<b>PCB 153</b>	Halt, N	59 (14-180), 323	55 (11-186), 305	48 (13-188), 37	43 (25-95), 36	31 (14-113), 39
<b>ΣPCB</b>	Halt, N	151 (37-618) <sup>1</sup> , 323	128 (30-402) <sup>1</sup> , 305	129 (35-456) <sup>2</sup> , 37	114 (68-271) <sup>2</sup> , 36	83 (38-272) <sup>2</sup> , 39
<b>mono-orto PCB TEQ</b>	Halt, N	-	3,2 (0,7-18) pg/g fett <sup>3</sup> , 305	3,5 (1,0-18) pg/g fett <sup>4</sup> , 37	3,1 (1,8-8,1) pg/g fett <sup>4</sup> , 36	2,4 (1,1-5,7) pg/g fett <sup>4</sup> , 39
<b>non-orto PCB TEQ<sup>5</sup></b>	Halt, N	-	4,4 (1-13) pg/g fett, 196	-	-	-
<b>PCDD/F TEQ</b>	Halt, N	-	8,0 (3,6-23) pg/g fett, 159	-	-	-
<b>Total-TEQ</b>	Halt, N	-	16 (6,4-40) pg/g fett, 158	-	-	-
<b>HCB</b>	Halt, N	23 (12-160), 321	14 (4-31), 305	12 (6-26), 37	11 (7-20), 36	9 (4-18), 39
<b>β-HCH</b>	Halt, N	9 (3-60), 321	11 (2,7-127), 305	10 (3-104), 37	8 (5-43), 36	5 (2-16), 39
<b>p,p'-DDE</b>	Halt, N	88 (21-620), 321	97 (20-894), 305	72 (17-718), 37	64 (19-209), 36	46 (15-149), 39
<b>BDE 47</b>	Halt, N	-	1,6 (0,35-16), 186	1,3 (0,55-8,9), 33	1,2 (0,33-9,3), 36	1,8 (0,66-73), 39
<b>BDE 153</b>	Halt, N	-	0,59 (0,20-4,6), 186	0,53 (0,24-1,0), 33	0,61 (0,23-1,9), 36	0,62 (0,06-8,0), 39
<b>Summa PBDE</b>	Halt, N	-	2,9 (0,91-28) <sup>6</sup> , 186	2,5 (1,4-12) <sup>7</sup> , 33	2,6 (0,92-13) <sup>7</sup> , 36	3,4 (1,3-107) <sup>7</sup> , 39
<b>HBCD</b>	Halt, N	-	0,32 (0,14-4,4), 70	0,30 (0,15-2,4), 33	0,44 (0,11-5,9), 36	0,39 (0,09-10), 39
<b>Referens</b>		[43]	[67]	[72]	[72]	[72]

<sup>1</sup>Summan av 10 kongener. <sup>2</sup>Summan av 13 kongener. <sup>3</sup>inkluderar PCB 105, 118, 156 och 167 TEQ. <sup>4</sup>inkluderar PCB 105, 114, 118, 156, 157 och 167 TEQ. <sup>5</sup>inkluderar PCB 77, 126 och 169 TEQ. <sup>6</sup>PBDE 47+100+99+153+154. <sup>7</sup>PBDE 28+47+66+99+100+138+153+154.

För att studera om det finns några regionala skillnader i halterna av PCB, DDT-föreningar och PBDE i bröstmjolk har Livsmedelsverket i samarbete med Arbets- och Miljömedicin vid Sahlgrenska sjukhuset, Avdelningen för Yrkes- och miljömedicin vid Universitetssjukhuset i Lund samt Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin vid Umeå Universitet samlat in bröstmjolk från förstföderskor i Göteborg (2001), Lund (2003) och Lycksele (2003-2004) (Tabell 16) [72]. Medianåldern hos kvinnorna som deltog var 30, 29 respektive 27 år. Mjölkinsamlingarna gick till på samma sätt som i studierna i Uppsala.

I Livsmedelsverkets undersökningar är *p,p'*-DDE och PCB 153 de substanser som uppmätts i högst halter [72]. Den individuella haltvariationen är avsevärd. Skillnaden mellan lägsta och högsta halt av *p,p'*-DDE och PCB 153 i serum är 30 respektive 13 gånger. I bröstmjolk är variationen ännu större, 45 och 17 gånger för *p,p'*-DDE respektive PCB 153.



Figur 10. Linjär regression mellan serum- och bröstmjölkhalterna av PCB 153 och *p,p'*-DDE. Varje punkt motsvarar halten i ett bröstmjölksprov och i ett serumprov (taget i sen graviditet) från samma kvinna (N=202).

Korrelationen mellan halterna av de flesta PCB-föreningar och klorerade bekämpningsmedel i serum från sen graviditet och bröstmjolk är starka (Figur 10) [71]. Detta innebär att halterna av dessa substanser i såväl bröstmjolk som serum ger en god uppskattning av kvinnornas kroppsbelastning under och efter graviditeten samt av barnets exponering under foster- och amningsperioderna.

Förutom de undersökningar som har genomförts vid Livsmedelsverket finns flera andra studier av persistenta halogenerade organiska miljöföroreningar i bröstmjolk från svenska kvinnor. I Stockholm har insamlingar av bröstmjolk pågått sedan 1967. Samlingsprover från dessa insamlingar har analyserats, och

resultat fram till 1997 har rapporterats av Norén et al. (2000) [4]. Samlingsproverna i denna studie innehöll mjölk från både förstföderskor och omföderskor, och medelåldern hos de deltagande kvinnorna ökade under studieperioden. Resultat från det senaste provtagningsåret (1997) redovisas i tabell 17. I ytterligare en svensk studie som pågick 2000-2001 rekryterades 15 gravida kvinnor som, enligt eget önskemål, skulle förlösas med planerat kejsarsnitt vid Karolinska sjukhuset [73]. Kvinnorna donerade bland annat ett blodprov vid förlossningen samt ett bröstmjölksprov 2-77 dagar efter förlossningen. Bland deltagarna fanns såväl förstföderskor som omföderskor. Medelåldern bland kvinnorna var 32 år. I tabell 18 redovisas halterna av PCB och PBDE i serum- och bröstmjölksproverna från kvinnorna.

Tabell 17. Halter av PCB, klorerade bekämpningsmedel, dioxiner och bromerade flamskyddsmedel i kroppen hos gravida och ammande kvinnor i Stockholmsområdet 1997 samt 2000-2001. Enheten är ng/g fett om inget annat anges.

		Stockholm 1997, N=1 <sup>1</sup>	Stockholm år 2000-2001, N=15	
Substans		Bröstmjölkshalter	Plasmahalter	Bröstmjölkshalter
<b>PCB 153</b>	Median	73	56	61
	min-max	-	27-203	24-193
<b>ΣPCB</b>	Median	324 <sup>2</sup>	176 <sup>3</sup>	190 <sup>3</sup>
	min-max	-	104-598	77-547
<b>non-orto PCB TEQ<sup>4</sup></b>	Median	8,0 (pg/g mjölkfett)	-	-
	min-max	-	-	-
<b>PCDD/F TEQ</b>	Median	15 (pg/g mjölkfett)	-	-
	min-max	-	-	-
<b>HCB</b>	Median	12	-	-
	min-max	-	-	-
<b>p,p'-DDE</b>	Median	129	-	-
	min-max	-	-	-
<b>BDE 47</b>	Median	2,3	0,83	1,15
	min-max	-	0,3-5,1	0,26-4,01
<b>BDE 153</b>	Median	0,5	0,56	0,32
	min-max	-	0,27-1,03	0,03-1,16
<b>ΣPBDE</b>	Median	4,0 <sup>5</sup>	2,07 <sup>6</sup>	2,14 <sup>6</sup>
	min-max	-	0,71-8,39	0,56-7,72
<b>Referenser</b>		[4] [74]	[73]	[73]

<sup>1</sup>Samplingsprov bestående av mjölk från 20 (PCDD/F) eller 40 (övriga substanser) mammor.

<sup>2</sup>Summan av 13 kongener.

<sup>3</sup>Summan av 15 kongener.

<sup>4</sup>inkluderar PCB 77, 126 och 169 TEQ.

<sup>5</sup>PBDE 28+47+66+100+99+85+154+153.

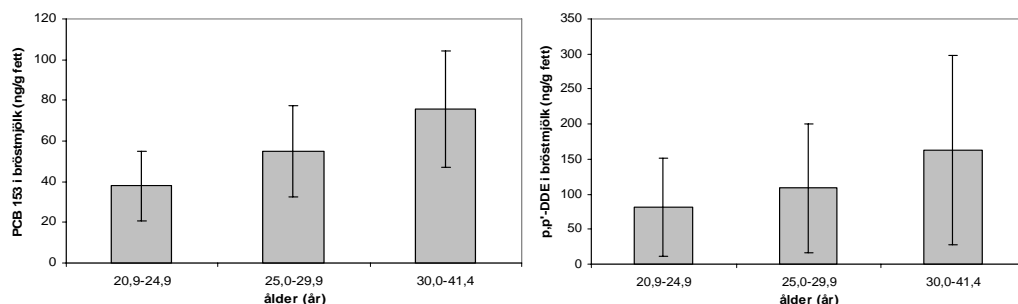
<sup>6</sup>PBDE 17+28+47+66+100+99+85+154+153+183.

En jämförelse mellan Livsmedelsverkets studier av gravida och ammande med resultat från de andra svenska studier som beskrivits ovan (Tabell 16 och 17) visar att halterna av PCB som uppmätts i Uppsala [43] är jämförbara med de som uppmättes i plasma i Stockholm år 2000-2001 [73]. Bröstmjölkhalterna i Uppsala 1996-2004 [67] var generellt sett något lägre än i Stockholm 1997 [4], medan de var ungefär jämförbara med de halter som uppmätts i Stockholm år 2000-2001 [73].

### ***Faktorer som påverkar kroppsbelastningen hos gravida och ammande***

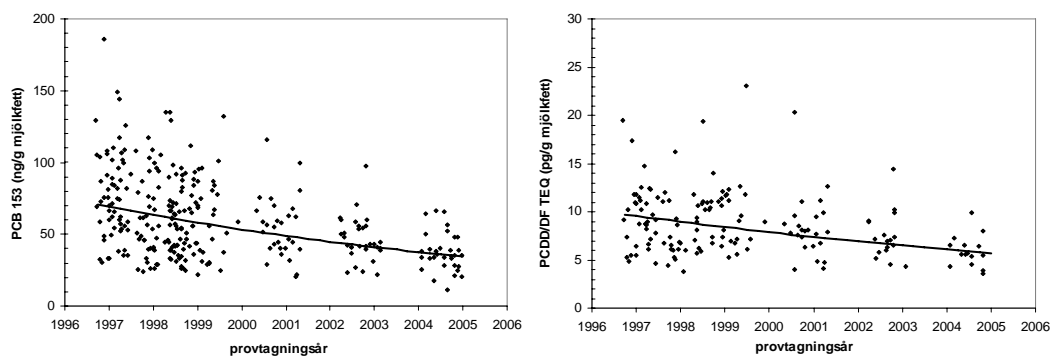
Amning är en viktig eliminationsväg för PCB och DDT-föreningar och liknande substanser hos kvinnor, och är därigenom en faktor som har stor betydelse för kroppsbelastningen [68, 75]. Förstföderskor har alltså oftast högre kroppsbelastningar av miljöföroreningarna än omföderskor, och därigenom utsätts normalt en kvinnas första barn för högre exponeringar än de eventuellt nästkommande barnen. För att minska spridningen av PCB-, PCDD/F- och *p,p'*-DDE-halter, och för att få bättre jämförbarhet av data från olika år, har endast förstföderskor rekryterats i de undersökningar som genomförts vid Livsmedelsverket sedan 1996. Vid jämförelser med andra studier är det viktigt att beakta om de deltagande kvinnorna är förstföderskor eller omföderskor.

Eventuella samband mellan kroppsbelastningen av PCB, PCDD/F och klorerade bekämpningsmedel (serum- och bröstmjölkhalter) hos gravida och ammande och olika livsstils- och kostfaktorer har studerats inom ramen för Livsmedelsverkets undersökningar [43, 67]. Den faktor som har visats påverka kroppsbelastningen mest är kvinnornas ålder. Äldre kvinnor hade högre kroppsbelastningar av PCB, klorerade pesticider och dioxiner/furaner jämfört med yngre kvinnor (Figur 11).



Figur 11. Medelhalter (och standardavvikelser) av PCB 153 och *p,p'*-DDE i bröstmjolk från förstföderskor i Uppsala 1996-2004 (N=295) indelade i tre olika åldersgrupper.

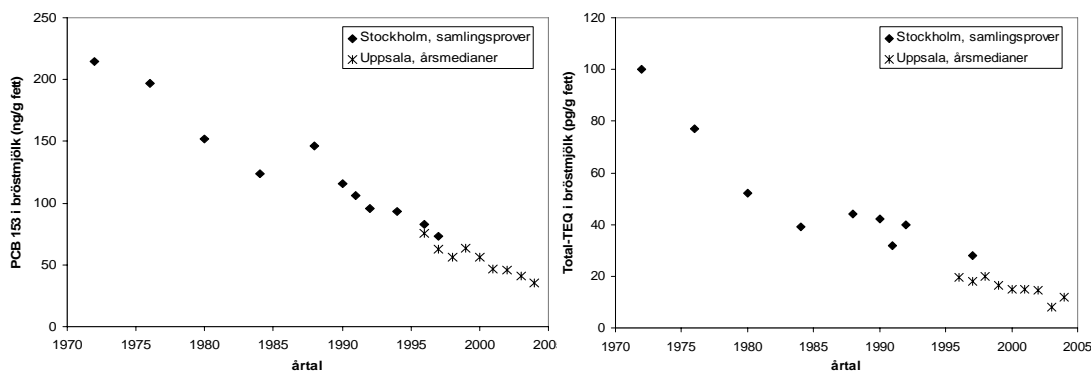
Serum- och bröstmjölkshalterna av PCB och klorerade bekämpningsmedel ökade med mellan 4 och 13 % per levnadsår [43, 71]. Denna åldersvariation kan till viss del förklaras av att äldre kvinnor har haft längre tid på sig än yngre kvinnor att ackumulera föroreningar i kroppen. Ytterligare en bidragande orsak till ålderssambandet är troligen att de äldre kvinnorna i studien exponerats för högre nivåer av ämnena via bland annat kosten än de yngre kvinnorna, eftersom halterna var högre i miljön när de äldre kvinnorna växte upp. De minskande nivåerna i miljön kan också förklara att halterna av PCB<sub>e</sub>, PCDD/F och klorerade bekämpningsmedel i serum och bröstmjolk bland förstföderskor har sjunkit under studieperioden (1996-2004) (Figur 12).



Figur 12. Halter av PCB 153 och PCDD/F TEQ i bröstmjolk från Uppsalakvinnor (förstföderskor) under perioden 1996-2004. Varje punkt motsvarar halten i ett mjölkprov från en kvinna (rådata),  $N \approx 305$  (PCB 153) respektive 159 (PCDD/F TEQ). Regressionslinjerna har tagits fram med hjälp av multipel regression, och är justerade för viktiga modifierande faktorer (kvinnornas ålder, BMI före graviditeten samt procentuell viktsförändring under och efter graviditet).

Halterna av PCB, klorerade pesticider och dioxiner i bröstmjolk minskade med 3-11 % per år under 1996-2004 [43, 67]. Snabbast minskade halterna av *p,p'*-DDE och  $\beta$ -HCH, medan halterna av vissa PCB-föreningar minskade långsammast. De tidigare studierna från Uppsala [68, 76] har visat att bröstmjölkshalterna av PCB och vissa klorerade bekämpningsmedel har sjunkit sedan början av 1980-talet, och studierna av samlingsprover från Stockholmsområdet [4] visar att halterna har minskat sedan 1970-talet. Då data från Livsmedelsverkets bröstmjölksunder-sökningar och data från Stockholmsområdet sammanförs (Figur 13) kan man se att de nedåtgående trender som observerats för bland annat PCB 153 och total-TEQ i Stockholm (1972-1997) fortsätter i Uppsalaproverna från 1996 till 2004.





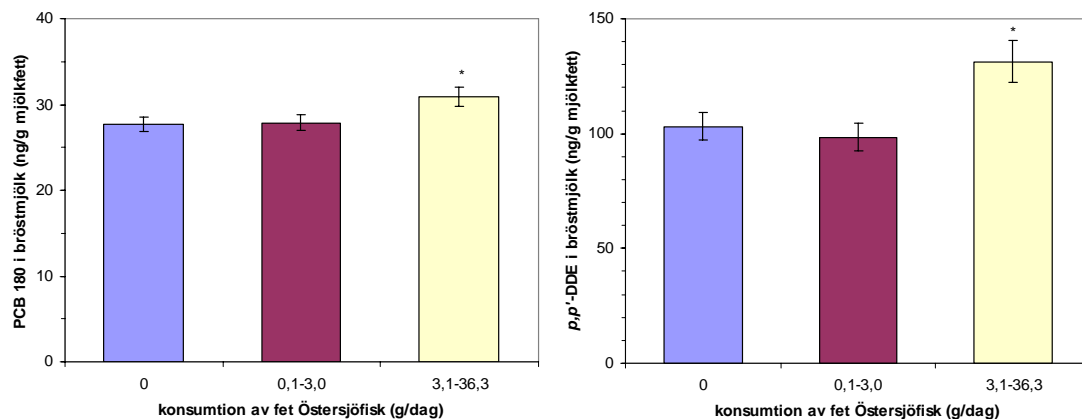
Figur 13. Halter av PCB 153 och total-TEQ i bröstmjolk från kvinnor i Stockholms- och Uppsalaområdet från 1972 till 2004. I Stockholm har ett samlingsprov, bestående av mjölk från 20–431 kvinnor, analyserats per år [4]. Från Uppsala visas årsmedianhalterna i de enskilda prover som analyserats (totalt 305 respektive 158 prover för PCB 153 och total-TEQ) [67].

Förutom ålder och provtagningsår har flera andra faktorer, som i mindre grad påverkar serum- och bröstmjolkshalterna av PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE, identifierats i Livsmedelsverkets undersökningar [43, 67]. En sådan faktor är kvinnornas vikt/längdförhållande (body mass index, BMI) innan graviditeten samt viktsförändringen under och efter graviditeten. Nivåerna av vissa PCB-föreningar och klorerade bekämpningsmedel i både bröstmjolk och serum var lägre hos kvinnor med högt BMI och med stor procentuell viktsuppgång under graviditeten. Nivåerna i bröstmjolk var också lägre hos kvinnor med liten procentuell viktsnedgång från förlossning till mjölkprovtagning [43, 67]. Sambanden med de olika viktsfaktorerna beror troligen på att både kortsiktiga och mer långsiktiga viktsförändringar som sker innan provtagningen orsakar utspädning eller koncentreringsav fettlösliga föreningar i blodfett och övriga kroppsfetter. Vidare hade kvinnor som var födda i utomnordiska länder signifikant lägre kroppsbelastningar av vissa PCB-föreningar och högre kroppsbelastningar av  $\beta$ -HCH och *p,p'*-DDE jämfört med kvinnor födda i nordiska länder [43, 67]. Det är svårt att dra några generella slutsatser om orsakerna till dessa fynd eftersom antalet kvinnor som var födda i utomnordiska länder var få, och kvinnorna representerade många olika ursprungsländer. En viktig faktor kan dock vara att de utomnordiska kvinnorna vuxit upp i länder med lägre grad av industrialisering (mindre användning av PCB) och högre användning av de aktuella bekämpningsmedlen.

Ett positivt samband observerades mellan hur länge kvinnorna i studien själva ammats under sin spädbarnsperiod och serum- och bröstmjölksnivåerna av vissa PCB-föreningar och klorerade bekämpningsmedel [43, 67]. Exponeringen under spädbarnsperioden var alltså så hög att den fortfarande gick att spåra i kroppen hos kvinnorna när de själva ammade sitt första barn. Det går dock inte att utesluta att det finns bakomliggande faktorer som samvarierar med amningsperiodens längd och som har betydelse för bröstmjölkshalten av PCB och klorerade bekämpningsmedel.

Även om sambandet var svagt, så hade de kvinnor som bott i mer än 5 år på ostkusten under uppväxten högre halter av vissa PCB-föreningar i bröstmjölken jämfört med övriga kvinnor [67]. I enkätfrågorna om kostvanor hade dessa kvinnor också angivit en högre konsumtion av fet östersjöfisk i tonåren än övriga kvinnor. Detta pekar på att en högre konsumtion av fet östersjöfisk under uppväxt-åren kan resultera i högre halter av PCB i bröstmjölken. Något samband mellan uppväxtplats och serumhalter av PCB och klorerade bekämpningsmedel kunde inte påvisas [43]. I en tidigare svensk studie av förklarande faktorer för plasma-halter av PCB 153 bland kvinnor som var eller hade varit gifta med yrkesfiskare, var PCB 153-halten högre hos kvinnor som uppgett att de vuxit upp i ett fiskeläge [77]. Detta förklarades med att kvinnor som vuxit upp i fiskelägen troligen hade ätit mer fisk under uppväxten än andra kvinnor.

I Livsmedelsverkets studier undersöktes kvinnornas kostvanor med en enkät där de svarade på hur ofta de åt olika livsmedel under året de blev gravida samt under tonårsperioden (då de gick i årskurs 7) [43, 67]. Det var framförallt kvinnornas konsumtion av fet fisk, särskilt från Östersjön, både under året de blev gravida och under tonåren som visade positiva samband med serum- och bröstmjölkshalten av vissa PCB-föreningar och *p,p'*-DDE (Figur 14). Detta resultat tyder på att fet fisk är en viktig källa till exponering för PCB och *p,p'*-DDE, och det understryker också vikten av att hålla exponeringen nere redan under den tidiga uppväxten.



Figur 14. Bröstmjolkshalter av PCB 180 och  $p,p'$ -DDE i bröstmjolk från förstfödorskor i Uppsala 1996-2004 (N=160-164) med olika uppgiven konsumtion av fet östersjöfisk det år de gick i årskurs 7. Geometriska medelvärden (och standardavvikelser) justerade för viktiga påverkande faktorer. \* $p < 0,05$ .

De bromerade flamskyddsmedlen PBDE och hexabromocyclododekan (HBCD) som studerades i bröstmjolk skiljde sig i flera avseenden från övriga föreningarna [67]. Halterna av PBDE och HBCD är i allmänhet mycket lägre än halterna av PCB och  $p,p'$ -DDE (Tabell 16). Positiva samband mellan PBDE-halter i bröstmjolk och kvinnans ålder kunde till exempel endast visas för PBDE 153, och inga samband observerades mellan PBDE-halterna och födelseland, uppväxtplats, amningstid eller kostvanor. En orsak till skillnaderna i jämförelse med de klorerade ämnena kan vara att exponeringen för bromerade flamskyddsmedel, i motsats till PCB, PCDD/F och  $p,p'$ -DDE, var låg när kvinnorna i vår studie växte upp men har ökat under deras livstid [4]. En annan möjlig förklaring kan vara att PBDE-kongenerna inte är lika långlivade som PCB, PCDD/F och  $p,p'$ -DDE. Dessutom används PBDE fortfarande och förekommer i många produkter, vilket gör att det kan finnas andra viktiga exponeringsvägar än maten. Halterna av PBDE 47 och PBDE 99 bland Uppsalakvinnorna minskade under den studerade tids-perioden (1996-2004), medan halterna av PBDE 153 ökade. Studier av samlings-prover från Stockholmsområdet har också visat att halterna av lägre bromerade PBDE-kongener (t.ex. PBDE 47 och PBDE 99) har minskat sedan mitten av 1990-talet, medan nivåerna av PBDE 153 har ökat [78].

Som nämnts ovan har Livsmedelsverkets undersökningar visat att halterna av PCB, PCDD/F och klorerade bekämpningsmedel i bröstmjolk har minskat under perioden 1996-2004 [67, 71]. Resultaten för provtagningen under 1996-99 och 2002-2004 gällande PCB 153, *p,p'*-DDE och total-TEQ visas i tabell 18. Som väntat observerades lägre medianhalter av föroreningarna under tidsperioden 2002-2004 än under den tidigare perioden.

Tabell 18. Halter av PCB 153, *p,p'*-DDE (ng/g fett) och total-TEQ (pg/g fett) i bröstmjolk från förstföderskor i Uppsala län 1996-99 och 2002-2004.

Substans		1996-99	2002-2004
PCB 153	N	203	63
	Median (min-max)	62 (22-186)	40 (11-97)
	5:e-95:e percentilen	27-117	21-65
<i>p,p'</i> -DDE	N	203	63
	Median (min-max)	108 (26-649)	61 (20-176)
	5:e-95:e percentilen	41-312	24-146
Total-TEQ	N	97	32
	Median (min-max)	18 (8-39)	13 (6-21)
	5:e-95:e percentilen	9-33	6-19

### Män och kvinnor

Kroppsbelastningen av halogenerade miljöföroreningar bland svenska män och kvinnor har studerats genom att mäta halterna i blodfett eller kroppsfett (Tabell 19). Jämförelser mellan studier försvåras genom att olika laboratorier har analyserat proverna. Jämförelser av  $\Sigma$ PCB-halter försvåras också av att olika många PCB-kongener har analyserats. Dessutom har åldern på studiedeltagarna betydelse för nivåerna av PCDD/F, PCB och *p,p'*-DDE i fett, då medelhalterna ökar med ökad ålder [51, 77] (Fig. 15).

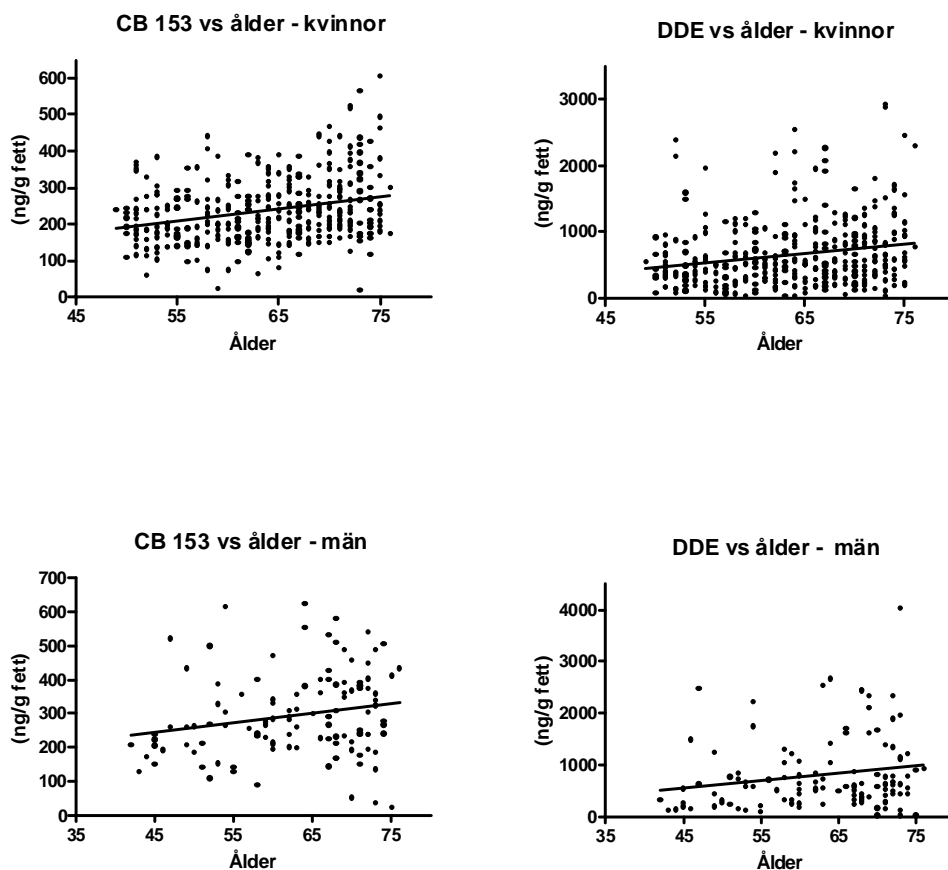
Tabell 19. Halter av PCB och *p,p'*-DDE i blod- eller kroppsfett bland män och äldre kvinnor i Sverige (median (min-max)).

År	Ålder (år)	N	Grupp	PCB 153 (ng/g fett)	ΣPCB (ng/g fett)	<i>p,p'</i> -DDE (ng/g fett)	Kommentar	Ref
<b>Kvinnor</b>								
1995	23-62	182	Fiskarehustrur ostkusten	159 (16-780)				[79]
1996	54-75	205	Kontroller cancerstudie	223 (60-607)		497 (32-2542)		[51]
1999?	30-60	20	Lokalvårdare	120 (44-363)				[80]
1999?	25-61	20	Administratörer	170 (47-470)				[80]
1997-2000	41-75	41-45	Kontrollmödrar cancerstudie		563 (141-1193)	324 (51-1431)		[81]
1997-2000	42-75	43-44	Fallmödrar cancerstudie		792 (236-2114)	315 (109-3339)		[81]
2000	45-75	184	Fiskarehustrur ostkusten	240 (98-620)		600 (110-2310)	(5-95 perc.)	[82]
2002-2004	37-57	544	Fiskarehustrur ost/västkusten	84 (30-220)		140 (50-530)	(5-95 perc)	[83]
<b>Män</b>								
1991	23-62	18	Aldrig fet östersjöfisk	210 (22-400)		290 (27-1000)		[84]
1991	34-69	12	Medelfiskkonsument	430 (180-1100)		960 (170-6500)		[84]
1991	23-49	9	Yrkesfiskare ostkusten	420 (150-1000)		1100 (330-4500)		[84]
1995?	50-60 <sup>b</sup>	27-29	Yrkesfiskare ostkusten	415-836	1696-306		3 pooler	[49]
1995?	53 <sup>a</sup>	29	Yrkesfiskare västkusten	336	1336		1 pool	[49]
1995?	50-60 <sup>b</sup>	29-32	Referenter till yrkesfiskare	216-345	908-1337		4 pooler	[49]
1995	40-75	120	Allmänna befolkningen	295 (23-630)	700 (150-1550)	590 (25-4030)		[50]
1997-2000	19-47	61	Kontroller cancerstudie		364 (110-1083)	98 (29-601)		[81]
2000	45-80	196	Yrkesfiskare ost/västkusten	370 (110-1010)		580 (110-2140)	(5-95 perc.)	[82]
2000	18-21	304	Mönstrande	65 (23-248)		88 (<DG-1270)		[85]
2001	33-72	18	Aldrig fet östersjöfisk	120 (38-200)		100 (25-330)		[84]
2001	44-79	12	Medelfiskkonsument	330 (74-1000)		420 (41-2600)		[84]
2001	33-59	9	Yrkesfiskare ostkusten	250 (110-810)		580 (29-2300)		[84]
2001-2002	32-62	189	Yrkesfiskare ost/väst-kusten	190 (62-640)		240 (80-890)	(5-95 perc.)	[83]
2002	?	33	Kontroller yrkesexponering	85	267		Medelvärde	[86]
2002	?	36	Saneringsarbetare	127	575		Medelvärde	[86]
2004	18-21	200	Mönstrande	19 (<DG-118)		<DG (<DG-827)		[85]
<b>Kvinnor/män</b>								
1994-99	30-81	83	Kontroller cancerstudie		1020 (122-3041)	668 (51-3614)		[87]
1997-1998	46-80	39	Kontroller cancerstudie		545 (247-1649)	256 (43-1296)		[88]
1999?	25-60	19	Elektronikskrotare	270 (69-800)				[80]

DG=detektionsgräns.

<sup>a</sup>Medelålder.

<sup>b</sup>5:e-95:e percentilen.



Figur 15. Plot av ålder och serumhalt av PCB-kongenern CB 153 (ng/g fett) och nedbrytningsprodukten av DDT *p,p'*-DDE hos män från Uppsala [50] och kvinnor från län efter ostkusten och sydkusten samt runt Vänern och Vättern [51]. Den heldragna linjen markerar regressionslinjen för det linjära sambandet mellan halt och ålder.

### ***CB 153 och *p,p'*-DDE***

I de flesta studier från början av 1990-talet och framåt ligger medianhalten av *p,p'*-DDE ungefär dubbelt så högt som halten av CB 153 (Tabell 19). En studie av kroppsbelastningen av PCB och *p,p'*-DDE hos män med olika konsumtion av fisk antyder att skillnaden mellan halterna av de två föreningarna ökar med ökande

fiskkonsumtion [84]. Totalhalterna av PCB ligger dock i de flesta fallen något högre än halten av *p,p'*-DDE (Tabell 19). Studier av både män och kvinnor i Sverige har visat att halterna av PCB och *p,p'*-DDE i kroppen är signifikant korrelerade med varandra [50, 51]. Starkast är korrelationerna inom grupperna *mono-orto* PCB och *di-orto* PCB.

Den individuella variationen i halter av PCB och *p,p'*-DDE är avsevärd (Tabell 19). De lägsta nivåerna av PCB 153, som uppmätts under 2000-talet, ligger mer än 50 gånger lägre bland unga mönstrande män än de högsta halterna som uppmätts hos äldre män (cirka 1000 ng/g fett) (Tabell 19). Variationen i halter av *p,p'*-DDE är ännu större. Variationen beror bland annat på ålderskillnader, viktsrelaterade faktorer (BMI, viktsuppgång/nedgång, mm), skillnader i kostvanor, amningsvanor (kvinnor), samt vilket år provet togs (se nedan). Äldre kvinnor och män har troligen också exponerats direkt vid användning av produkter innehållande PCB och DDT.

Som tidigare nämnts har halterna av PCB, *p,p'*-DDE och dioxiner i bröstmjolk från mammor i Stockholm/Uppsalaområdet sjunkit kontinuerligt sedan början på 70-talet. Någon liknande tidstrendsstudie finns inte för män och äldre kvinnor. En studie på mönstrande män i åldern 18-21 år från södra Sverige visar dock att medianhalten av PCB 153 år 2004 var 1/3 av medianhalten år 2000 [85] (Tabell 19). Minskningen för *p,p'*-DDE var ännu mer påtaglig [85]. Detta beror troligen framförallt på att männen som provtogs år 2000 hade exponerats för högre nivåer av föroreningarna i mat under uppväxten än männen som provtogs år 2004. Att halterna av PCB och *p,p'*-DDE har sjunkit i livsmedel i allmänhet styrks också av att män som provtagits två gånger med 10 års mellanrum (1991 och 2001) hade klart lägre kroppsbelastningar av PCB 153 och *p,p'*-DDE vid den senare provtagningen [84] (Tabell 19).

Två studier har försökt ta reda på om det föreligger regionala skillnader gällande kroppsbelastningen av PCB och *p,p'*-DDE i Sverige. Bland hustrur till yrkesfiskare från svenska syd- och ostkusten fann forskarna inga regionala skillnader i halter av PCB 153 efter kuststräckan [77]. I en studie av äldre kvinnor som deltagit som kontroller i en cancerstudie, ökade kroppsbelastningen av PCB 153 i fyra svenska regioner i ordningen Uppsala<Linköping<Umeå<Malmö [51]. Skillnaderna i medelhalter mellan Uppsala- och Malmöområdena var dock inte stor (cirka 1,3 gånger högre i Malmöområdet). För *p,p'*-DDE erhöles ingen skillnad mellan regionerna [51]. I båda studierna hade forskarna justerat resultaten för eventuella skillnader i ålder bland studiedeltagarna samt för andra viktiga faktorer som kunde tänkas påverka resultaten.

Yrkesfiskare på ostkusten tycks i medeltal ha högre kroppsbelastningar av PCB 153 och *p,p'*-DDE än yrkesfiskare på västkusten. Detta beror sannolikt till viss del på att ostkustfiskare äter mer förorenad fisk än västkustfiskarna [49] (Tabell 19).

Att förorenad fisk är en viktig exponeringskälla för PCB och *p,p'*-DDE styrks av att män som uppgett att de aldrig äter sådan fisk hade medelblodhalter av PCB 153 och *p,p'*-DDE som var mindre än hälften av medelhalterna hos män som uppgav att de åt fet östersjöfisk flera gånger per månad eller mer (Tabell 19) [84]. Andra exponeringskällor än fet östersjöfisk är dock också viktiga eftersom män som uppgav att de inte åt fet östersjöfisk hade medelhalter av PCB 153 och *p,p'*-DDE på runt 100 ng/g fett eller högre vid provtagning 2001 [84]. Bland yngre mönstrande män var konsumtion av mjölkfett och fet fisk signifikant associerat till serumnivån av PCB 153 [85].

Studier av svenska kvinnor har gett blandade resultat gällande fet fisks betydelse för kroppsbelastningen av PCB. Äldre kvinnor som uppgav sig aldrig äta fet fisk hade lägre medelhalter av flera PCB-kongener, bland annat PCB 153, än kvinnor som uppgav att de åt denna typ av fisk en gång per vecka eller mer, efter justering för viktiga påverkande faktorer [51]. I studien av yrkesfiskarhustrur fann man dock inget samband mellan fiskkonsumtion och kroppsbelastning av PCB 153 [77]. Det förklarades bland annat med att fiskkonsumtionen ökade markant med ökad ålder bland kvinnorna, vilket gjorde att eventuella samband mellan fiskkonsumtion och kroppsbelastning av PCB 153 maskerades vid åldersjusteringen av resultaten [77].

Ostkustfiskarehustrur som hade växt upp i ett fiskeläge under barndom och tonårstid hade dock i medeltal högre halter av PCB 153 än ostkustfiskarehustrur som växt upp på andra ställen, och det förklarades med att kvinnor som växt upp i fiskelägen troligen ätit mer fisk under uppväxten än de andra kvinnorna [77]. Detta skulle tyda på att kostvanor under uppväxten kan ha betydelse för kroppsbelastningen av PCB långt upp i åldrarna.

Ostkustfiskarekvinnor, som ammat länge, hade i medeltal lägre kroppsbelastningar av PCB än kvinnor som endast ammat en kortare tid [77], vilket visar att utsöndringen av PCB under amningsperioden har betydelse för PCB-halterna i kroppen många år senare. Andra faktorer som kan påverka kroppsbelastningen av PCB och *p,p'*-DDE är viktsförändringar innan provtagning och BMI vid provtagningstillfället [51, 77]. Bland äldre kvinnor minskade medelhalterna av PCB 153 och *p,p'*-DDE med 6-7 % per kilo kvinnorna uppgav att de gått upp under de senaste 3 månaderna, och detta förklarades med att en viktuppgång strax innan provtagning innebär en "utspädning" av halterna i kroppen [51]. Detta illustreras också av att en större relativ förändring av BMI under en 10-års period gav en större relativ minskning av CB 153- och *p,p'*-DDE-halter bland män som provtagits både 1991 och 2001 [84].



Ingen svensk studie har på ett statistiskt robust sätt försökt jämföra halterna av PCB och DDT-föreningar mellan män och kvinnor i samma ålder. En jämförelse av PCB 153- och *p,p'*-DDE-halter mellan yrkesfiskare och deras hustrur visar att männen har högre kroppsbelastningar (Tabell 19). Äldre män (provtogs 1995) från Uppsala hade också något högre mediannivåer än äldre kvinnor från olika delar av landet (provtogs 1996), med en stor överlappning i individuella halter mellan männen och kvinnorna.

Tabell 20. Halter av dioxiner och non-*orto* PCB i blodfett/kropps fett bland befolkningen i Sverige<sup>a</sup>.

År	Ålder (år)	N	Grupp	PCDD/F TEQ (pg/g fett)	non- <i>orto</i> PCB TEQ (pg/g fett)	Ref
<b>Män</b>						
1987	24-56	9	Aldrig fet östersjöfisk	20 (15-38)		[45]
1987	26-49	8	Medelkonsumenter	30 (22-54)		[45]
1987	19-47	9	Höggkonsumenter	71 (20-97)		[45]
1987	19-56	2	Alla ovan	30 (15-97)		[45]
		6				
2002	39-71	9	Aldrig fet östersjöfisk	20 (6-58)	5 (4-9)	[45]
2002	41-64	8	Medelkonsumenter	22 (14-51)	9 (4-13)	[45]
2002	34-62	9	Höggkonsument	65 (12-170)	17 (4-77)	[45]
2002	34-71	2	Alla ovan	25 (6-170)	9 (4-77)	[45]
		6				
<b>Kvinnor/män</b>						
1994-97	?	3	Kontroller	27 (11-47)		[89]
		9	cancerstudie			

<sup>a</sup>WHO TEQ [90]. Median (min-max).

### **Dioxiner och dioxinlika PCB**

Kunskaperna om halter av PCDD/DF och vissa dioxinlika PCB (non-*orto*) bland män och äldre kvinnor i Sverige är dålig. Troligen beror detta framförallt på de höga analyskostnaderna. En studie av äldre män med olika konsumtion av fet östersjöfisk visar att män med hög konsumtion har klart högre mediannivåer än män som inte alls äter denna typ av fisk (Tabell 20) [45]. Dessa mäns halter av dioxiner och non-*orto* PCB har mätts vid två tillfällen med 15 års mellanrum (1987 och 2002). I motsats till PCB 153 och *p,p'*-DDE [84] sjönk inte kroppsbelastningen av PCDD/F bland männen under denna tidsperiod, vilket antyder att PCDD/F-exponeringen från livsmedel inte sjunkit under 15-års perioden. Däremot sjönk kroppsbelastningen av dioxinlika non-*orto* PCB i likhet med övriga PCB [45, 84]. Tyvärr har de få svenska studier som publicerats inte redovisat resultaten på ett sådant sätt att det lätt går att uppskatta den totala kroppsbelastningen av

PCDD/DF och dioxinlika PCB. Det finns dock individer som har nivåer som ligger över 100 pg TEQ/g fett (Tabell 21).

### **Bromerade flamskyddsmedel.**

Några få svenska studier har analyserat PBDE i blodfett bland män och äldre kvinnor i Sverige (Tabell 21). Kroppsbelastningen av  $\Sigma$ PBDE är vanligen mycket lägre än för  $\Sigma$ PCB [80, 91, 92]. Yrkesexponering kan innebära förhöjda halter av vissa PBDE [80, 92], upp till nivåer nära de man finner för PCB 153 bland den allmänna befolkningen [92]. I motsats till PCB så verkar PBDE-nivåerna inte öka med ökad ålder [93]. Förutom yrkesexponering tycks hög konsumtion av fet fisk från Östersjön kunna vara en källa för exponering [93]. Exponering från damm i bostaden är troligen också en viktig exponeringskälla [94].

Tabell 21. Halter av bromerade difenyletrar i blod/kroppsfett i den svenska befolkningen (median (min-max)).

År	Ålder (år)	N	Grupp	PBDE 47 (ng/g fett)	$\Sigma$ PBDE (ng/g fett)	Kommentar	Ref
<b>Kvinnor</b>							
1997-1998	46-80	39	Kontroller cancerstudie		1,2 (0,4-6,3)	10 kongener	[88]
1999	30-60	20	Lokalvårdare	1,6 (<0,5-17)	3,3 (1,8-24)	5 kongener	[80]
1999	25-61	20	Administratörer	1,5 (<0,5-4,9)	4,1 (2,4-10)	5 kongener	[80]
<b>Män</b>							
1991	23-62	20	Aldrig fet östersjöfisk	0,4 (<0,1-2,5)		(10-90 perc)	[93]
1991	34-69	11	Medelkonsumenter	1,8 (0,19-4,5)		(10-90 perc)	[93]
1991	23-63	12	Höggkonsumenter	2,2 (1,0-5,7)		(10-90 perc)	[93]
2000	?	17	Slakteriarbetare	1,2 (<0,5-6,3)			[92]
<b>Båda könen</b>							
1994	47-83	5	Olycksfall	2,3 (1,7-4,0)	5,2 (3,8-7,7)	9 kongener	
1994-99	30-81	83	Kontroller cancerstudie	0,70 (0,05-28)			[87]
1999	25-60	19	Yrkesexponerade	2,9 (<0,5-23)	26 (9-46)	5 kongener	[80]
2001-2002	20-55	11	Blandat	1,8 (<0,1-14)	4,7 (0,8-43)	7 kongener	[95]

### **Slutsatser - halter i kroppen**

Det föreligger en avsevärd spridning av halter av PCB, *p,p'*-DDE, dioxiner och PBDE i kroppen bland svenska konsumenter. Faktorer som bidrar till variationen av många av substanserna är ålder, mängd fett i kroppen och födelseland. Konsumenter med mycket hög konsumtion av fet fisk från Östersjön har ofta högre halter av föreningarna i kroppen än konsumenter med låg konsumtion. Halterna av PCB, *p,p'*-DDE, och dioxiner sjunker bland konsumenterna, vilket pekar mot att exponeringen från mat långsamt sjunker. För PBDE varierar tidstrenderna beroende på kongener. Data gällande halter av föreningarna i kroppen hos svenska barn saknas helt.

# Farokarakterisering

I följande kapitel görs ett försök att sammanfatta de nuvarande kunskaperna gällande samband mellan exponering för halogenerade miljöföroreningar och negativa hälsoeffekter bland människor. Texten fokuserar på studier gällande PCDD/F, PCB och DDT-föreningar, samt i vissa fall bromerade flamskyddsmedel. Detaljerade genomgångar av djurstudier har gjorts i flera internationella riskvärderingar och resultaten av dessa beskrivs i nästa kapitel "Riskkarakterisering".

En detaljerad genomgång av de epidemiologiska studierna av populationer med bakgrundsexponering för miljöföroreningarna finns i Appendix 1. I vissa fall baseras texten på utvärderingar av epidemiologiska studier i internationella riskvärderingsdokument och review-artiklar.

Det är viktigt att komma ihåg att epidemiologiska studier aldrig kan fastslå att en exponering inte orsakar sjukdom. Små riskökningar kan vara svåra att fånga upp i sådana studier. Ett observerat statistiskt säkerställt samband innebär dock i sig inte att sambandet är kausalt, eftersom det ofta kan finnas okända bakomliggande faktorer som både är associerad med hälsoutfall och exponering (confounders). Om tillräckligt många studier av hög kvalitet inte finner säkerställda samband mellan exponering och hälsoeffekt, är det dock rimligt att dra slutsatsen att exponeringen inte är en viktig faktor för insjuknande. Samma sak gäller när statistiskt säkerställda samband observerats, det vill säga att det är sannolikt att sambanden är kausala om de observerats i många studier av god kvalitet från olika delar av världen.

Vi har i de flesta fallen endast inkluderat studier där PCB-, PCDD/F- och DDT/DDE-exponeringen har analyserats med kemisk-analytiska metoder. I beskrivningen av de svenska studierna av yrkesfiskarekohorten så har dock exponering ibland uppskattats som konsumtion av fet östersjöfisk, och dessa resultat redovisas också nedan.

## Epidemiologi - spädbarn och barn

Möjliga effekter av halogenerade miljöföroreningars på barns hälsa och utveckling har studerats i ett stort antal epidemiologiska undersökningar. Hälsoparametrar som har studerats är främst effekter på födelsevikt och tillväxt under barndomen, neurologisk utveckling, nivåer av tyroideahormoner, markörer för immunsys-

temets funktion, samt infektionssjukdomar och allergier/astma. Här sammanfattas de fynd som gjorts i de största studierna. I Appendix 1 redovisas resultaten av de samband som studerats och de halter av PCB, PCDD/F och DDE som uppmätts i kohorterna.

### **Seveso och Taiwan**

Olyckshändelserna i Seveso och på Taiwan har gett god information om hälsoeffekter hos barn av mycket höga exponeringar för framförallt PCB och PCDD/F under fosterstadiet och efter födseln. På Taiwan 1978-79 blev risolja förorenad med mycket höga nivåer av PCB och vissa PCDD/F [96]. Kvinnor som födde barn efter olyckan hade kroppsbelastningar av vissa PCDD/F som var mer än hundra gånger högre än bakgrunds nivåerna på Taiwan. Sänkt födelsevikt, långsammare tillväxt under barndomen, långsammare psyko-motorisk utveckling och lägre IQ än normalt var några av de effekter som observerades bland barn som exponerats *in utero* [96]. Många av de exponerade barnen hade också hyperpigmentering av huden, deformerade naglar och svullna ögonlock. Bland Yucheng-barnen rapporterades också en högre incidens av bronkitis, övre luftvägsinfektioner och öroninfektioner [96]. Effekter på tandutveckling visade sig som en högre frekvens av neonatala tänder, en högre frekvens av avsaknad av vissa tänder och en högre frekvens av roterade tänder bland Yucheng-barnen. När barnen blev äldre studerades effekter på reproduktionssystemet och pojkar i åldern 11 till 14 år och som hade fötts under de första åren efter olyckan hade något kortare penis än oexponerade kontroller i samma ålder [96]. En del av de effekter som rapporterats från Taiwan observerades också bland japanska barn som exponerats för mycket höga nivåer av PCB och dioxiner under fosterstadiet i den så kallade Yusho-olyckan 1968 [97]. Även i detta fall skedde exponeringen via förorenad risolja.

Efter olyckan i Seveso, då en stor mängd TCDD förorenade en förort till Milano, Italien efter att en explosion skett i en kemikaliefabrik, var klorakne vanligast bland barn (88 % av fallen) [98]. I den mest förorenade zon A var prevalensen av klorakne 20 % bland barnen. Bland 10 barn som hade klorakne uppmättes TCDD-halter i blod på mellan 820 till 56000 pg/g fett. Bland vuxna som inte fått klorakne varierade blodhalterna av TCDD från 1770 to 10400 pg/g fett [98]. Detta antyder att barn är känsligare än vuxna när det gäller uppkomst av klorakne. En uppföljning ungefär 20 år efter olyckan visade att patienterna med klorakne inte hade sämre allmänhälsa än kontroller från Sevesoområden som ej exponerats [99]. Studien fann ett starkt samband mellan plasmanivåer av TCDD och klorakne bland individer med ljust hår, vilket antyder att genetiska faktorer kan modifiera TCDDs giftighet [99].

I en studie av eventuella effekter av TCDD på tandutvecklingen hos Seveso-patienter som exponerats för TCDD under barndomen rekryterades 48 individer

från de förorenade områdena zon A och B, samt från den lätt förorenade zonen R [100]. Dessa studiedeltagare rekryterades slumpmässigt från den del av den TCDD-exponerade kohorten som var <10 år gamla vid tiden för olyckan och som hade lämnat blodprover strax efter olyckan. Kontroller från opåverkade områden runt Seveso frekvensmatchades med avseende på ålder, kön och utbildning. Serumnivåerna av TCDD bland de exponerade individerna varierade mellan 23-26000 pg TCDD/g serumfett. Prevalens av defekter på emaljutveckling var 42 % bland individerna från A-, B-, och R-zonen och 26 % bland deltagarna från referensområdet. Defekter var vanligare bland barn som var <5 år vid olyckan. Individuer med TCDD-nivåer >237 pg/g fett hade signifikant högre risk för emaljdefekter än studiedeltagare med lägre TCDD-nivåer. Avsaknad av enstaka kindtänder var mer vanligt bland de högst exponerade individerna. Ingen skillnad observerades dock för prevalens av karies [100].

### **Sverige - barn i yrkesfiskarefamiljer**

En svensk kohort av yrkesfiskare från ost- och västkusten har utnyttjats för att identifiera hustrur eller f.d. hustrur till yrkesfiskare [46]. Totalt 1568 och 4027 yrkesfiskarhustrur från ost- respektive västkusten, som var födda 1923 eller senare, kunde identifieras. Via födelseregistret togs information fram om att 757 kvinnor från ostkusten födde 1501 barn, och 1834 kvinnor från västkusten födde 3553 barn under perioden 1973-1991 [46]. Ett urval av dessa kvinnor (38 från ostkusten och 31 från västkusten) samt lika många kontrollkvinnor ur allmänbefolkningen (matchade avseende ålder och län) intervjuades angående kostvanor. Resultaten från dessa intervjuer visade att väst- och ostkustkvinnorna åt lokalt fångad fisk mer än dubbelt så ofta som kontrollkvinnorna [101].

Statistisk analys visade att yrkesfiskarhustrur från ostkusten födde fler barn med låg födelsevikt (<3000 g) jämfört med den regionala allmänbefolkningen, medan det motsatta observerades i västkustkohorten [102]. Barnen till yrkesfiskarhustrurna från ostkusten hade också signifikant lägre födelsevikt (median 3530 g) än västkustkvinnornas barn (median 3610 g) [102]. Författarna konkluderar att dessa data stöder en association mellan hög konsumtion av kontaminerad fisk från Östersjön och ökad risk för låg födelsevikt. Under 1995 samlades blodprover in från de yrkesfiskarhustrur från ostkusten som hade fött barn mellan 1973 och 1991 [101]. I proverna analyserades PCB 153. Fall av låg födelsevikt (N=57, födelsevikt 1500-2750 g) matchades med kontroller (N=135, födelsevikt 3250-4500 g) avseende kön, paritet och födelseår. Med hjälp av två olika modeller räknades halten av PCB 153 i moderns plasma om till en förmodad halt under det år kvinnorna födde barn. En ökad risk att föda barn med låg födelsevikt observerades vid PCB 153 koncentrationer på 300 och 400 ng/g fett (två olika kinetiska modeller) [101]. Ostkustkvinnornas barn (N=174, varav 55 med låg födelsevikt och 119 med normal födelsevikt) och västkustkvinnornas barn (N=294, varav 88 med låg födelsevikt och 206 med normal födelsevikt)

följdes upp vid 4 och 7 års ålder [103]. Inga skillnader mellan ost- och västkustkohorten observerades beträffande längd och vikt hos barnen. Bland de barn med normal födelsevikt observerades signifikanta negativa associationer mellan de beräknade PCB 153-halterna i moderns blod under det år kvinnorna födde barn och barnens vikt vid 4 och 7 års ålder [103].

### **Övriga studier - bakgrundsexponering**

Över 10 studier av samband mellan födelsevikt/tillväxt under barndomen och bakgrundsexponering för PCB, PCDD/F eller *p,p'*-DDE har publicerats (Appendix 1). Studier från Nederländerna, USA (Michigan 2 studier, Californien), Canada (inuit) och Finland har observerat negativa samband mellan PCB-exponering under fosterstadiet och födelsevikt/längd, medan andra studier från USA (Stora Sjöarna, North Carolina, Oswego, "11 städer", Wisconsin), Spanien och Japan inte funnit några statistiskt säkerställda samband. En jämförelse av kroppsbelastningarna av PCB 153 bland de gravida kvinnorna i de olika studierna visar att kroppsbelastningarna överlappar mellan kvinnor i studier där man funnit samband och kvinnor i studier där samband inte observerats (Appendix 1). Samma bild kan skönjas när det gäller samband mellan *p,p'*-DDE-exponering och tillväxt under barndomen.

Tolkningen av studier gällande neurotoxiska effekter är svår eftersom spädbarn/barn har testats vid olika åldrar och med olika tester av psyko-motorisk och kognitiv utveckling (Appendix 1). Många av studierna har dock funnit statistiskt säkerställda samband mellan *in utero* exponering för främst PCB och barns psykomotoriska utveckling under uppväxten. Slutsatserna om att sambanden är kausala försvåras dock av att vissa studier inte funnit några samband och att exponeringsnivåerna i dessa studier överlappar exponeringsintervallerna i de studier som fann samband (Appendix 1).

Liknande problem med mycket varierande resultat finns för studier av samband mellan nivåer av sköldkörtelhormoner bland spädbarn och pre-natal exponering för PCB, *p,p'*-DDE och PCDD/F (Appendix 1). När det gäller studier av samband mellan pre-natal exponering för PCB, *p,p'*-DDE och PCDD/F och nivåer av markörer för immunförsvarets funktion så fann de flesta studierna statistiskt säkerställda samband för enstaka markörer (Appendix 1). Något enhetligt mönster för de observerade sambanden går dock ej att finna eftersom studierna har gjorts på barn i olika åldrar och olika markörer för immunförsvarets funktion har studerats (Appendix 1). I de fall som statistiskt säkerställda samband observerats, låg variationen i markörernas nivåer inom det som anses var normalt ur klinisk synvinkel. Det går därför ej att dra slutsatser om de observerade sambandens konsekvenser för barnens hälsa.

De studier som undersökt samband mellan pre- och postnatal exponering för PCB och *p,p'*-DDE och risk för infektioner, astma och allergier är fortfarande för få för att det ska vara möjligt att dra några säkra slutsatser om kausala samband (Appendix 1).

När det gäller negativa effekter på tandutveckling som beskrivits ovan för Yucheng och Seveso-kohorterna så har man i en finsk studie observerat en ökad risk för hypomineralisering av tänderna med ökad PCDD/F-exponering tidigt i livet. Halterna av PCDD/F i bröstmjölk i denna studie varierade mellan 4-99 pg TEQ/g fett [104].

### **Utvärderingar**

Flera försök har gjort att göra en samlad bedömning av den epidemiologiska litteraturen gällande samband mellan hälsoeffekter hos barn och pre- och postnatal exponering för PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE. Redan 1991 gick Swain [105] igenom fynden från de då publicerade studierna, med tyngdpunkt på studier gällande PCB-exponering utförda i området kring de Stora Sjöarna och i North Carolina i USA. Swain använde ett formaliserat schema för utvärdering av epidemiologiska studier, kallad Susser kriterier. Slutsatsen om ett kausalt samband mellan exponering och hälsoutfall baseras på tre kriterier: hur stark associationen är, om resultaten kunnat replikeras och om den statistiska analysen visar att associationen är linjär eller monoton [105]. När det gäller födelsevikt drog Swain slutsatsen att exponeringsdata var otillräckliga i flera studier och att studierna visade olika resultat. Det inte gick därför inte att dra säkra slutsatser gällande kausalitet för födelseviktseffekter. Swain fortsatte med att utvärdera studier av neonatal hälsa, framförallt gällande psykomotorisk utveckling baserat på resultaten från moder/barn-kohorterna från Michigan och North Carolina. Slutsatsen drog att resultaten visade på linjära eller nästan linjära samband mellan *in utero* PCB-exponering och effekter på neonatal psykomotorisk utveckling. Swain tyckte också att resultaten från de olika studierna var så pass lika att slutsatser om kausalitet kunde dras med tillräcklig säkerhet [105]. Samma slutsats drog när det gällde psykomotorisk utveckling under tidig spädbarnstid. För sambanden mellan *in utero* exponering för PCB och kognitiv utveckling samt aktivitet gick det varken att förkasta eller bekräfta att sambanden var kausala [105].

Kimbrough och Krouskas [106] gick igenom den epidemiologiska litteraturen som publicerats fram till 2001 gällande samband mellan PCB- och PCDD/F-exponering och födelsevikt samt immunsystemets och sköldkörtelns funktion hos barn. Denna genomgång gjordes på så sätt att den vetenskapliga kvaliteten på varje enskild studie granskades. En bedömning av den biologiska och kliniska relevansen av observerade effekter gjordes också [106]. Efter en genomgång av studier gällande födelsevikt drog Kimbrough och Krouskas slutsatsen att sam-

banden mellan exponering och utfall varierade mellan de granskade studierna. När det gäller samband mellan exponering och funktion av immunsystem och sköldkörteln drogs slutsatsen att i de fall statistiskt säkerställda samband observerades så låg skillnader i nivåer av biomarkörer för immunsystemets och sköldkörtelns funktion inom det som kliniskt betraktas som normalt. Granskarna drog slutsatsen att variationen var så liten att den inte hade någon biologisk relevans [106].

Longnecker och Lynch [107] gick igenom litteraturen om neurotoxiska effekter av främst PCB och utveckling av centrala nervsystemet hos barn. Baserat på djurdata drog författarna slutsatsen att det är rimligt att tro att de effekter som setts i djurförsök vid låga doser också kan uppkomma hos människa vid bakgrunds-exponering. En meta-analys av studier gällande psykomotorisk utveckling och IQ hos barn visade dock att sambanden inte var konsistenta och svaga eller obefintliga [107]. Författarna pekade dock på att samband mellan exponering och specifika utfall, såsom Fagan Test of Infant Intelligence och inhibering av respons, verkade vara mer konsistenta. Dessa två tester är beroende av barnets arbetsminne, vilket är dopaminberoende. Djurstudier har visat att PCB kan påverka det dopaminerga systemet vilket gör att påverkan hos människa är sannolik [107]. När det gäller samband mellan exponering för PCDD/F och dioxinlika PCB och IQ så drog författarna slutsatsen att sambanden inte är konsistenta. Resultaten liknar de som rapporterats för PCB, och liksom för PCB så har de flesta studier rapporterat minst ett statistiskt säkerställt samband.

Longnecker och Lynch tittade också på studier gällande DDT-föreningar och neurotoxiska effekter [107]. Samband mellan *p,p'*-DDE exponering och effekter ansågs inte vara övertygande, men de få studier där exponering för *p,p'*-DDT studerats antyder att negativa effekter är möjliga. Mot bakgrund av den fortsatta användningen av DDT i malariabekämpningen så är det motiverat med fortsatt forskning inom området [107].

I ytterligare en genomgång av den epidemiologiska litteraturen gällande neurotoxiska effekter av PCB drog Schantz et al. [108] slutsatsen att mer och mer data tyder på att bakgrundsexponering för PCB påverkar den kognitiva utvecklingen hos barn på ett negativt sätt. Schantz et al. [108] ansåg att det var en styrka att flera studier har observerat negativa effekter trots att olika typer av tester av den kognitiva utvecklingen har använts.

En effekt som kanske är lättast att upptäcka är effekter på barns tandutveckling. Baserat på den samlade kunskapen gällande dioxiners effekter på tandutveckling konkluderas i en nyligen publicerad finsk avhandling att marginalerna är små mellan nuvarande exponeringsnivåer av PCDD/DF och de nivåer som orsakat effekter på tandutveckling i djur och människor [109]. Slutsatsen blev ändå att intagsnivåer under 2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag, vilket är EU:s tolerabla dagliga



intag för dioxiner och dioxinlika PCB, tycks vara tillräckliga för att skydda framtida generationer mot eventuella effekter på tandutveckling [109].

## **Epidemiologi - män och kvinnor**

I följande text sammanfattas kunskaperna om epidemiologiska studier av samband mellan exponering för persistent halogenerade organiska ämnen efter födseln och hälsoeffekter. Texten fokuserar på kohorter som fått hög exponering under yrkesutövning eller vid olycker, samt på kohorten av yrkesfiskare och deras familjer boende efter svenska ost- och västkusten. En detaljerad genomgång av studier av kohorter med bakgrundsexponering finns i Appendix 1.

### **Cancer**

Det är svårt att med epidemiologisk metodik klarlägga att PCB, *p,p'*-DDE och dioxiner orsakar cancer hos människa. Vid exponeringar som ligger på bakgrunds nivåer måste deltagarantalet i studierna vara mycket stort för att studien ska få tillräcklig statistisk styrka för att kunna fånga upp de relativt små riskökningar som kan förväntas om PCB, dioxiner och DDT-föreningar är cancerframkallande hos människa. Ett stort problem med många epidemiologiska studier är exponeringsuppskattningarna. I bästa fall har halterna av miljöföroreningarna mätts i blod eller fettvävnad på studiedeltagarna. I fall-kontrollstudier har dock halterna ofta mätts efter att fallen fått sjukdomen (retrospektiv studie) vilket orsakar osäkerhet om sjukdomen kan ha påverkat de uppmätta halterna i kroppen. En viktnedgång på grund av sjukdomen eller behandling kan resultera i förhöjda serumnivåer av vissa av föreningarna, eftersom dessa mobiliseras från fettdepåerna i kroppen under viktsnedgången [51]. Studier där kroppsbelastningen av PCB, dioxiner och DDT-föreningar har mätts innan sjukdomen uppkommit (prospektiv studie) är i många fall att föredra. Sådana studier är dock sällsynta.

WHO-organet The International Agency for Research on Cancer (IARC) har gått igenom kunskaperna om dioxinernas, PCBs och DDT/DDEs cancerframkallande förmåga. PCB utvärderades senast 1987 [110] och vid denna tid fanns det enligt IARC tillräckliga bevis för att säga att PCB är carcinogent hos djur. IARC ansåg 1987 att data gällande PCBs carcinogena effekt på människa var begränsad [110], och PCB klassificerades som troligen carcinogen hos människa. Eftersom denna slutsats främst baserades på djurstudier av tekniska PCB-blandningar går det dock inte att utesluta att dioxinlika PCB-föreningar och föroreningar, såsom dioxiner, bidrog till de observerade effekterna [111].

DDT/DDE utvärderades 1991 och IARC ansåg att tillräckliga bevis fanns för att DDT/DDE är carcinogent hos djur men att bevisen för människa var otillräckliga [112]. DDT/DDE klassificerades som en möjlig carcinogen hos människa.

IARC har klassificerat dioxinen 2,3,7,8-TCDD som carcinogen för människa [113]. Övriga PCDD/DF-kongener gick ej att klassificera på grund av brist på både djurdata och data på människa [113]. Klassificeringen av TCDD baserades på tillräckliga data från djurförsök, men med begränsade data för människa [113]. IARCs expertgrupp vägde in mekanistiska data gällande Ah-receptorns funktion hos djur och människor i den slutliga klassificeringen.

IARC fastslog att epidemiologiska data gällande TCDD hade kvalitetsbrister. Epidemiologiska data härrör framförallt från studier av TCDD-exponerade yrkeskohorter från USA, Tyskland och Nederländerna, där en ökad risk för cancer i allmänhet sågs bland de högst exponerade grupperna [113]. Mindre starka samband erhöles för specifika cancer typer, såsom lungcancer och mjukdelssarkom. IARC påpekade att studierna var välgjorda, men att en viss försiktighet gällande sambanden är motiverad eftersom den relativa risken för cancer inte var hög (relativ risk 1,4 för de högst exponerade grupperna) [113]. I JECFAs senaste riskvärdering drogs slutsatsen att de högst exponerade grupperna hade expo-neringsnivåer av TCDD som var 100-1000 gånger högre än den totala bakgrunds-exponeringen för dioxiner och dioxinlika PCB som människor normalt sett utsätts för [114].

Vid industriolyckan i Seveso, Italien, 1976 exponerades en relativt stor befolkningsgrupp för höga nivåer av TCDD. År 2001 gjordes en 20-års uppföljning av cancerdödlighet i Sevesopopulationen [115]. Den totala dödligheten i cancer var inte högre bland kvinnor som vid tiden för olyckan bodde i de två områden som utsatts för mest TCDD, jämfört med referenspopulationen. Däremot var cancerdödligheten lite förhöjd bland männen från de exponerade områdena (relativ risk (RR): 1,1 (95 % konfidensintervall:1,0-1,3)). När det gäller specifika cancerformer så fann man bland kvinnorna en förhöjd risk för död i lymf- och blodcellscancer (RR: 1,8 (1,1-3,2)) samt multipelt myelom (RR: 3,3 (1,2-8,8)). Bland männen var risken för död i rectumcancer (RR: 2,4 (1,2-4,6)), lungcancer (RR: 1,3 (1,0-1,7)) och lymf- och blodcellscancer förhöjd (RR: 2,1 (1,1-4,1)). Det går från denna studie inte att slå fast att TCDD är orsaken till de observerade riskökningarna eftersom individuell exponeringsanalys och analys av potentiella confounders saknades. Analyser av TCDD i blod från personer som bott områdena som drabbades av olyckan visar på en mycket stor variation i exponering [116].

I en studie av samband mellan TCDD och bröstcancer bland 981 kvinnor från Seveso fann forskarna att risken att insjukna i bröstcancer ökade med ökad TCDD-exponering, baserat på endast 15 fall av bröstcancer [117]. En 10-faldig ökning av TCDD-nivån i blodet motsvarades av en fördubbling av risken för bröstcancer. Om kvinnorna kategoriserades i fyra exponeringsgrupper efter nivån av TCDD i blodet så erhöles inga statistiskt säkerställda samband mellan cancerrisk och exponering [117].

År 2004 publicerades en studie av cancerincidens och cancermortalitet bland krigsveteraner från USA som under Vietnamkriget hanterat och sprutat herbicider som varit kontaminerade med den giftigaste dioxinen TCDD [118]. Risken att dö i cancer var lägre bland de veteraner som klassificerats som exponerade än bland allmänna befolkningen i USA. Detsamma gällde för en referensgrupp av veteraner som inte exponerats för TCDD i herbiciden. Cancerincidensen var inte heller högre bland Ranch Hand-veteranerna jämfört med den allmänna befolkningen. Bland Ranch Hand-veteraner av kaukasiskt ursprung, som uppskattats ha haft den största TCDD-exponeringen, observerades en ökad risk för cancer i allmänhet jämfört med referensveteranerna. Risken för melanom var också förhöjd bland Ranch Hand-veteraner med låg och hög TCDD-exponering, och risken för prostatacancer var förhöjd bland veteraner med hög TCDD-exponering [118].

Det är väl känt att dioxin- och PCB-exponeringen kan vara hög bland yrkesfiskande män som bor på svenska ostkusten. En studie av cancerdödlighet och cancerinsjuknande bland 2896 yrkesfiskare från ostkusten visade att dödlighet orsakad av cancer totalt sett var något lägre bland yrkesfiskarna jämfört med den allmänna befolkningen i regionerna (standardized mortality ratio (SMR): 0,87 (95 % konfidensintervall: 0,68-1,03)) [49]. Dödlighet i enskilda cancersjukdomar skiljde sig inte mellan ostkustfiskarna och referenspopulationen förutom en högre dödlighet i multipla myelom bland ostkustfiskarna (SMR: 3,1 (1,2-6,4)).

Insjuknandet i cancer i allmänhet bland yrkesfiskarna skiljde sig inte från insjuknandet i den generella befolkningen i samma regioner (standardized incidence ratio (SIR): 0,95 (0,89-1,01)). Insjuknandet i skivepitelcancer var högre bland yrkesfiskarna (SIR: 2,3 (1,5-3,5)). SIR för magcancer (1,6 (1,0-2,4)) och läppcancer (2,60 (1,05-5,36)) var också förhöjd bland ostkustfiskarna [49]. Å andra sidan fann forskarna lägre incidens för koloncancer (0,37 (0,12-0,87)) samt melanom (0,00 (0,00-0,72)) bland ostkustfiskarna.

Exponeringsuppskattningar av dioxiner och PCB saknades i studien och resultaten var inte justerade för möjliga skillnader i livsstil mellan yrkesfiskarna och övrig befolkning. Forskarna drog slutsatsen att det inte gick att säkerställa att riskökningarna för magcancer och hudcancer bland yrkesfiskarna berodde på hög exponering för persistenta klorerade organiska miljöföroreningar, eftersom

yrkesfiskarna bland annat kan ha exponerats för andra potentiellt carcinogena ämnen [49].

I en liknande studie av 1989 hustrur till yrkesfiskare fann forskarna att dödlighet i cancersjukdom inte var vanligare bland yrkesfiskarhustrurna från ostkusten än bland den allmänna befolkningen i samma regioner [46]. Insjuknandet i cancer var något förhöjd hos yrkesfiskarekvinnorna (SIR: 1,17 (1,00-1,36)). I övrigt fann forskarna inga statistiskt säkerställda skillnader i cancerdödlighet eller insjuknande i specifika cancerformer mellan yrkesfiskarekvinnorna och den allmänna befolkningen.

Sammantaget antyder dessa två studier att den svenska befolkningsgrupp som sannolikt har de högsta exponeringarna för PCB och dioxiner har cancerrisker som ligger nära de förväntade risker som den allmänna befolkningen har. Upplägget av studierna (avsaknad av exponeringsanalys och confounderanalys) gör att det inte går att klarlägga om miljöföroreningar är inblandade i de riskökningar för några få specifika cancerformer som forskarna fann.

Studier av cancerrisker vid bakgrundsexponering för bland annat dioxiner, PCB och DDT-föreningar har inte kunnat finna säkerställda samband mellan exponering och ökad cancerrisk (se Appendix 1). I de nordiska länderna har studier av god kvalitet inte funnit några säkerställda samband mellan exponering och endometrie-cancer och bröstcancer bland kvinnor, och mjukdelscancer bland kvinnor och män. Många andra cancerformer har också studerats i olika delar av världen, och i de enstaka fall då samband mellan ökade risker och exponering för PCB, dioxiner eller DDT-föreningar observerats har problem med confounders och exponeringsmätning ofta omöjliggjort slutsatser om kausala samband. I vissa fall har studierna också varit för små för att kunna säkerställa orsakssamband. I en kombinerad analys av fem studier av samband mellan bröstcancer och kroppsbelastningar av PCB och *p,p'*-DDE från USA drogs slutsatsen att data inte ger stöd för ett samband mellan risk för bröstcancer och blodhalter av PCB och *p,p'*-DDE [119]. Två genomgångar av den vetenskapliga litteraturen gällande bröstcancerrisker och bakgrundsexponering för PCB kom fram till liknande slutsatser [120, 121]. I en review av epidemiologiska studier av samband mellan exponering för DDT-föreningar och cancerrisker, drog Rogan och Chen [122] slutsatsen att det inte har framkommit några övertygande bevis för att DDT och dess metaboliter orsakar cancer hos människa.

Sammanfattningsvis så har de epidemiologiska studierna inte kunnat visa att PCB, dioxiner och DDT-föreningar orsakar ökade cancerrisker vid de relativt låga exponeringar som den svenska befolkningen har. Om det ändå finns cancerrisker vid dessa exponeringsnivåer så är riskerna sannolikt mycket små och är därför mycket svåra att fånga upp i epidemiologiska studier.

Tabell 22. Jämförelse mellan uppskattade TCDD-nivåer i grupper med högst exponering från TCDD-exponerade yrkeskohorter och halter av total TEQ uppmätta i Sverige (median eller medelvärden (min-max)).

Kohort	N	Halter i fett (pg/g fett)	Referens
Tyska kemiarbetare	56	1500 (3-7000)	[123]
Holländska kemiarbetare	14	1400 (900-2300)	[124]
Kemiarbetare från USA	3444	1600 (6-210000)	[125]
Unga kvinnor Uppsala 2002-2004	305	13 (6-21))	Denna rapport
Män ej fet östersjöfisk	9	25 (10-63) <sup>a</sup>	[85]
Män moderat konsumtion	8	31 (18-67) <sup>a</sup>	[85]
Män hög konsumtion	9	82 (16-247) <sup>a</sup>	[85]

<sup>a</sup>Beräknad halt från [85].

Det kan ändå vara illustrativt att jämföra de TCDD-halter som uppmäts i de högst exponerade grupperna i yrkeskohorterna med de nivåer av total TEQ som uppmäts i Sverige (Tabell 22). De högst exponerade grupperna inom yrkeskohorterna hade medelhalter av TCDD som låg runt 1500 pg/g fett. Bland förstföderskor från Uppsala ligger den uppskattade medianhalten 2006 cirka 100 gånger lägre och maxhalterna cirka 50 gånger lägre. Bland svenska män som aldrig åt sådan fisk var marginalen 25-60-faldig [45]. Marginalerna för män som åt fet östersjöfisk i medeltal 3 gånger i månaden låg på samma nivåer. Minst marginal (6-20 gånger) hade män som uppgav hög konsumtion [45] (Tabell 22).

### Diabetes

Möjliga samband mellan kroppsbelastning av TCDD och diabetes har studerats bland yrkesexponerade grupper. Den mest välstuderade kohorten är den så kallade Ranch Hand-kohorten av Vietnamveteraner som exponerats för TCDD vid hantering och sprutning med ett avlövningsmedel som var förorenat med TCDD. Bland dessa individer fann forskarna högre medelhalter av blodsocker än bland deltagare i en referensgrupp som inte använt bekämpningsmedlet [126]. Prevalens av diabetes (typ ej specificerad) och användning av diabetesmedicin (oral) ökade också med ökad TCDD-exponering [126]. Tiden det tog att insjukna i diabetes minskade med ökad dioxinexponering och abnormala nivåer av insulin bland individer som ej fått diabetesdiagnos ökade med ökad exponering [126].

I en studie av US Air Force veteraner med bakgrundsnivåer av TCDD i blodet ( $\leq 10$  pg/g lipid) observerades en ökad risk för diabetes i den högsta exponeringskvartilen efter justering för viktiga confounders [127].

I en uppföljningsstudie av Ranch Hand-kohorten observerades en signifikant minskad insulinkänslighet med ökade TCDD-nivåer i blodet bland veteraner som inte hade diabetes. Forskarna drog dock slutsatsen att skillnaderna var små och att den biologiska relevansen av fyndet var svår att uppskatta [128]. Ett viktigt fynd i denna kohort är att elimineringen av TCDD ur kroppen inte tycks påverkas av diabetesjukdomen, vilket skulle kunna tyda på att halten av TCDD inte påverkas av sjukdomen [129].

I två kohorter av industriarbetare från USA som exponerats för TCDD observerades högre medelnivåer av blodsocker jämfört med nivåerna bland kontroller som inte yrkesexponerats [130, 131]. Triklorofenolarbetare från USA hade dock inte en högre prevalens av typ 2 diabetes jämfört med en referensgrupp som inte exponerats för TCDD och som levde i samma bostadsområden som arbetarna. Prevalensen var heller inte associerad med blodhalterna av TCDD bland arbetarna [130].

Kohorten av svenska ostkustfiskare och deras hustrur utnyttjades för en studie av PCB och *p,p'*-DDE som riskfaktorer för diabetes (typ 2) [132]. Deltagarna svarade år 2000 på en enkät där bland annat frågor om diabetes fanns med. Bland studie-deltagarna uppgav 12 män och 10 kvinnor att de hade diabetes. Blodanalyser gjordes på 196 män och 184 kvinnor. PCB 153 användes som markör för kropps-belastning av PCB. Trots att fallen var få så observerades ett statistiskt säkerställt positivt samband mellan kroppsbelastning av PCB 153 och *p,p'*-DDE och pre-valens av diabetes bland männen efter justering för potentiella confounders. Lika starka samband erhöles inte för kvinnorna. Författarna pekade på problemet med att blodproven tagits efter att fallen insjuknat. Typ 2 diabetes är kopplat till olika metaboliska förändringar som skulle kunna påverka blodhalterna av PCB och DDT-föreningar [132].

Det har publicerats ytterligare några studier som funnit att diabetespatienter har högre halter av PCB, dioxiner och vissa klorerade bekämpningsmedel (se Appendix 1). Dessa studier lider dock också av problemet att halterna av föreningarna har mätts när patienterna redan insjuknat. Det finns därför ett stort behov av prospektiva studier, där exponeringen mätts flera år innan sjukdomen brutit ut.

### **Hjärt-kärlsjukdom**

Några studier har antytt förhöjda kolesterol- och triglyceridnivåer bland grupper med hög TCDD-exponering [133, 134], medan andra inte funnit några säkra samband [131, 135-137]. Bland yrkesexponerade arbetare från Tyskland och Nederländerna observerades ingen ökad risk för dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, mer specifikt i kranskärlssjukdom, jämfört med förväntad dödlighet [115, 124, 138]. Inom den holländska kohorten sågs dock en ökad risk för dödlighet i krans-kärlsjukdom med ökad TCDD-exponering, vilket inte observerades inom den

tyska kohorten [115, 124, 138]. I en annan tysk kohort observerades en ökad risk för dödlighet i kranskärslsjukdom med ökad TCDD-exponering [139]. Bland arbetare i USA sågs en högre risk för dödlighet i samma sjukdom än förväntat, men ingen association mellan TCDD-exponering och död observerades [140]. Inom en mindre grupp av arbetarna från USA observerades inga ökade risker för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom [135]. Blandade resultat har också erhållits vid studier av Ranch Hand- och Sevesokohorterna [115, 141, 142].

Manliga yrkesfiskare från den svenska ostkusten, med hög konsumtion av PCB/PCDD/F-förorenad fet fisk, hade en lägre risk att dö i hjärt-kärlsjukdom än förväntat i jämförelse med den allmänna befolkningen boende i samma områden (SMR: 0,88 (0,77-0,99)) [49]. Risken att dö i kranskärslsjukdom var 12 % lägre bland yrkesfiskarna (ej signifikant). Bland hustrurna till yrkesfiskare från ostkusten var risken att dö i hjärt-kärlsjukdom inte skild från det förväntade [46].

Sammanfattningsvis har studierna av kohorterna med mycket hög exponering för dioxiner gett blandade resultat. Studierna av män och kvinnor i yrkesfiskarekohorten tyder på att persistenta halogenerade organiska miljöföroreningar inte är en riskfaktor för död på grund av hjärt-kärlsjukdom. Eventuell problem med counfounding kan dock inte uteslutas, på grund av höga intag av näringsämnen i fisk bland som har potential att minska risken för hjärt-kärlsjukdom bland deltagarna i yrkesfiskarekohorten.

### **Immunförsvaret och infektionssjukdomar**

Små förändringar av antal och andel av vissa typer av lymfocyter i blodet, samt blodnivåer av immunoglobuliner, interleukiner, immunkomplex och komplement har observerats hos kohorter från USA, Tyskland och Storbritannien, samt i Ranch Hand-kohorten, som exponerats för höga nivåer av dioxiner, PCB, och DDT-föreningar [131, 143-150]. I uppföljande studier på en av de tyska kohorterna fann forskarna inga samband mellan PCDD/F-halter i blod och risk för infektioner under och efter exponeringsperioden [151]. Inga samband observerades mellan dioxinexponering och ökning av antikroppar mot stelkramp 3 veckor efter vaccinering [151]. En studie av lymfocytfunktion *in vitro* fann inga samband mellan dioxinexponering och immunosuppression [152].

Kort efter Sevesoolyckan observerades små och övergående förändringar i lymfocytantal bland drabbade patienter [153]. I en studie av 62 slumpmässigt utvalda individer från de två mest förorenade områdena (zon A and B) och 58 kontroller från omkringliggande områden observerades en minskad nivå av plasma IgG med ökad TCDD-halt i plasma efter justering för möjliga confounders [154]. IgM, IgA, komplement 3 och 4 visade inga samband med TCDD-exponeringen.

Samband mellan blodnivåer av markörer för immunförsvarets funktion och blodhalter av PCB, dioxiner, och DDT-föreningar studerades bland 23 manliga yrkesfiskare med hög konsumtion av fet östersjöfisk och 20 män som knappt konsumerade någon fisk alls [155]. Yrkesfiskarna hade en lägre proportion av NK-celler än lågkonsumenter. En negativ korrelation observerades mellan konsumtion av fet östersjöfisk och NK-celler. Bland 11 av studiedeltagarna observerades en negativ korrelation mellan NK-celler och blodhalter av PCB 126 och *p,p'*-DDE. Inga samband erhöles för övriga lymfocyttyper och plasmaimmunoglobiner [155].

I en annan studie av lettiska män med olika kostvanor gällande fisk observerades en positiv korrelation mellan hög fiskkonsumtion och antal B-celler och förhållandet mellan två olika typer av T-lymfocyter ( $CD4^+/CD8^+$ ). Sambandet med cytotoxiska T-celler ( $CD8^+$ ) var negativt [156].

Några få epidemiologiska studier har undersökt samband mellan låga kroppsbelastning av dioxiner, PCB och DDT-föreningar och markörer för immunförsvarets funktion bland allmänbefolkningen [157-159]. Resultaten är dock svåra att tolka på grund av osäkerheter om vilken klinisk betydelse de små förändringar som i vissa fall observerades kan ha. Det går heller inte att fastslå att de samband som observerats verkligen beror på exponering för miljöföroreningarna och inte på några andra okända bakomliggande faktorer.

### **Osteoporos**

Bland över 17 000 män och kvinnor från den svenska yrkesfiskarekohorten (både ostkust och västkust) observerades, mellan 1987 och 1996 586 benfrakturer, som behandlats på sjukhus, bland kvinnorna och 524 frakturer bland männen [160]. Bland kvinnorna var 418 osteoporosfrakturer och bland männen var motsvarande siffror 253. En jämförelse av risken för fraktur mellan studiedeltagare boende på ostkusten och västkusten visade att kvinnor på ostkusten hade en högre risk för brott på ryggkotor än kvinnor på västkusten efter justering för ålder och år då benbrottet inträffade (incidence rate ratio (IRR): 2,29 (1,23-4,28)). Bland männen observerades inga skillnader i risk [160].

I en annan studie tillfrågades över 6000 män och över 5000 kvinnor från samma kohort om bland annat frakturer, fiskkonsumtion och om riskfaktorer för osteoporos [161]. Ingen skillnad i incidens av osteoporosrelaterade frakturer mellan ost- och västkustboende individer observerades. Fiskkonsumtion var inte associerat till frakturrisken bland ostkustmännen, men bland kvinnorna hade de som åt fet fisk från Östersjön mer än en gång per månad en ökad risk för fraktur jämfört med kvinnor som åt denna typ av fisk mindre än en gång per månad [161].



Bentäthet mättes på 196 män och 184 kvinnor från ostkusten och PCB 153 och *p,p'*-DDE analyserades i blodfett [82]. Biokemiska markörer för benuppyggnad och bennedbrytning mättes i blodet. Inga statistiskt säkerställda samband mellan kroppsbelastning av föroreningarna och bentäthet observerades efter justering för ålder och BMI. Inte heller de biokemiska markörerna var associerade till kroppsbelastning av PCB och *p,p'*-DDE [82].

Tre ytterligare studier har undersökt eventuella samband mellan bentäthet och kroppsbelastningar av PCB (1 studie) och DDT-föreningar bland män och kvinnor med bakgrunds nivåer av föroreningarna (se Appendix 1). I en studie av äldre män 115 från Uppsala observerades inga statistiskt säkerställda samband mellan bentäthet och PCB-halt i blod, medan ett svagt negativt samband observerades för *p,p'*-DDE [162]. Ett negativt samband med *p,p'*-DDE observerades också bland äldre kvinnor med ett stillasittande liv från Australien, medan inga samband erhöles i en studie av kvinnor från USA [163, 164].

Mot bakgrund av nuvarande kunskaper så verkar inte PCB och *p,p'*-DDE vara starka riskfaktorer för osteoporos. De studier som genomförts har dock varit för små eller har haft otillräcklig exponeringsmätning för att kunna klarlägga om miljöföroreningarna ger små riskökningar av sjukdomen.

## **Reproduktion**

### ***Pubertetsålder***

Bland 282 kvinnor som exponerats för TCDD vid Sevesoolyckan, och som inte nått puberteten vid olyckan, observerades inget samband mellan blodhalt av TCDD direkt efter olyckan och pubertetsålder [165]. En analys av sambanden för kvinnor som exponerats vid åldrar <8 år eller <4 år antydde heller inga signifikanta samband [165, 166].

I yrkesfiskarekohorten samlades information om pubertetsålder in från 545 kvinnor både från ost- och västkusten (hustrur och systrar eller halvsystrar till yrkesfiskare) [167]. Studien observerade ingen skillnad i ålder vid pubertet mellan kvinnor boende vid de två kuststräckorna. Att vara uppvuxen i ett fiskeläge, vilket kan vara en indikator på hög fiskkonsumtion under uppväxten, påverkade inte pubertetsåldern. Ingen förändring i ålder vid pubertet observerades under tidsperioden 1944-1980.

Flera studier från Europa, Nordamerika och Kina har undersökt om PCB, dioxiner och *p,p'*-DDE påverkar barns pubertetsutveckling (Appendix 1). Man har studerat pubertetsålder, utveckling av könsbehåring, könsorgan, och kroppsstorlek. Resultaten varierar och sammantaget ses inga enhetliga samband mellan exponering och utfall.

### ***Menstruationscykel***

Inga statistiskt säkerställda samband erhöles mellan blodhalt av TCDD och längd på menstruationscykel, antal dagar med blödning eller blödningsintensitet bland 301 kvinnor från Sevesokohorten [168]. En minskad risk för oregelbunden menstruationscykel med ökad TCDD-nivå observerades efter justering för ålder vid intervju och pubertetsålder.

Studier av kohorter med mycket hög exponering för PCB och *p,p'*-DDE saknas. De få studier av bakgrundsexponerade kohorter som utförts pekar mot att om PCB och *p,p'*-DDE påverkar menstruationscykeln så är påverkan så pass svag att den kan vara svår att upptäcka i epidemiologiska studier (Appendix 1).

### ***Könshormoner***

Samband mellan blodhalter av könshormoner och kroppsbelastning av miljöföroreningar bland kvinnor är normalt sett svårstuderade eftersom hormonnivåerna varierar kraftigt under menstruationscykeln. Under graviditetens tredje trimester är dock nivåerna mer stabila. I en liten studie från Taiwan observerades en signifikant negativ association mellan kvoten av två östrogenmetaboliter (4-OH-E<sub>2</sub>/<sub>2</sub>-OH-E<sub>2</sub>) och kroppsbelastningen av TCDD och 1,2,3,7,8-pentaCDD, efter justering för ålder och kroppsbelastning av övriga dioxiner och PCB [169]. Inga samband med total PCDD- och PCDF-TEQ observerades dock. I en mindre studie av hormonnivåer under menstruationscykel bland 50 kvinnor födda i sydostasien men boende i USA observerades inga samband mellan blodhalter av PCB och hormonnivåer (östrogen och progesteron) under menstruationen [170]. Studien omfattade en tidsperiod på 3 menstruationer. För *p,p'*-DDE erhöles ett negativt samband med progesteronnivåer under luteal fas [170].

Blodnivåerna av follikelstimulerande hormon (FSH), lutiniseringshormon (LH), prolaktin och fritt testosteron undersöktes hos 110 män från Sverige (N= 43) och Lettland (N=67), som uppgivit hög konsumtion av fet östersjöfisk [171]. I blodet analyserades också 18 PCB-kongener, 5 hydroxyleerade PCB-metaboliter, *p,p'*-DDT och -DDE, HCB, pentaklorfenol (PCP), samt PBDE 47. Den enda signifikanta associationen som upptäcktes efter justering för männens ålder var ett negativt samband mellan pentaklorfenol och FSH.

I en studie av yrkesfiskare från ostkusten med hög konsumtion av fet östersjöfisk (N=196) studerades samband mellan blodhalter av PCB 153 och *p,p'*-DDE och nivåer av gonadotropiner och könshormoner [172]. Det enda samband som observerades var ett svagt negativt samband mellan *p,p'*-DDE och östradiol.

Yrkesfiskare från västkusten (N=99) och ostkusten (n=96) undersöktes gällande samband mellan nivåer av gonadotropiner och könshormoner och PCB 153- och

*p,p'*-DDE-exponering [173]. Efter justering för ålder så observerades inga statistiskt säkerställda samband.

I en studie av 184 svenska yrkesfiskare, och män till gravida kvinnor från Grönland (N=258), Polen (N=113) och Ukraina (N=194) studerades samband mellan blodnivåer av PCB 153 och *p,p'*-DDE och blodhalter av testosteron (fritt och totalt), östradiol, SHBG, inhibin B, LH, och FSH [174]. Stor geografisk variation i resultat erhöles. För männen från Ukraina observerades ett signifikant positivt samband mellan både PCB 153 och *p,p'*-DDE och SHBG och LH, samt ett negativt samband mellan *p,p'*-DDE och inhibin B, efter justering för potentiella confounders. För de andra grupperna män observerades inga signifikanta samband. Om alla män inkluderades i analyserna var endast sambandet mellan *p,p'*-DDE och FSH signifikant efter justering.

De 7 olika studier av sambanden mellan nivåer av könshormoner och bakgrunds-exponering för PCB och *p,p'*-DDE som vi fann observerade endast mycket svaga samband eller inga samband alls (Appendix 1).

### ***Tid till graviditet***

Tiden det tar för en kvinna att bli gravid från tidpunkten då beslut tagits om att försöka få barn är ett sätt att mäta kvinnans fertilitet. Tid till graviditet (TTG) påverkas dock även av mannens fertilitet så det kan vara svårt att reda ut om en lång tid beror på störningar hos kvinnan eller mannen. Om man hittar samband mellan TTG och kvinnans halter av miljöföroreningar i kroppen styrker det antagandet att det är kvinnans fertilitet som påverkas. Det kan dock vara så att kvinnan och mannen utsatts för samma typ av exponering under lång tid, bland annat på grund av liknande kostvanor.

Kvinnorna i yrkesfiskarekohorten (121 st) som bodde på ostkusten svarade på en enkät där frågan om TTG vid den första planerade graviditeten fanns med [175]. Halterna av PCB 153 analyserades på blod provtaget 1995 och sedan räknades halterna tillbaka till tiden direkt före den första planerade graviditeten. I denna beräkning togs hänsyn till minskning av halt på grund av amning, minskning av exponering från östersjöfisk på grund av minskande halter i fisken, och halveringstiden av PCB 153 i kroppen. Kvinnorna delades sedan in i tertiler baserat på de beräknade halterna (låg, medel och hög halt). Efter justering av viktiga potentiella confounders fann forskarna att TTG inte verkar påverkas negativt av kroppsbelastningen av PCB 153 vid tiden för den första planerade graviditeten [175]. I en utvidgad studie som inkluderade ytterligare 165 kvinnor från ostkusten observerades inte heller någon ökning i TTG med ökad PCB 153-halt vid tiden för första planerade graviditet [176]. En ytterligare studie inkluderade 544 kvinnor, både från ost- och västkusten, som lämnade blodprov 2001-2002 [177]. Blodhalterna av PCB 153 och *p,p'*-DDE räknades tillbaka till tiden

för första planerade graviditeten på liknande sätt som tidigare. Även i denna studie hittades inga samband mellan exponering av kvinnorna och TTG [177]. Slutligen utfördes en studie på 67 män och kvinnor från både ost- och västkusten som fått barn tillsammans [178]. Både för männen och kvinnorna räknades blodhalterna av PCB 153 och *p,p'*-DDE tillbaka till nivåerna vid tidpunkten för första planerade graviditet. Även i denna mindre studie sågs ingen förlängd TTG med ökad PCB- och *p,p'*-DDE-exponering vid tiden för första planerade graviditet hos kvinnorna. En separat analys av samband med männens exponering visade heller inte på någon negativ effekt på TTP [178].

I en studie av samband mellan TTG och PCB 153 och *p,p'*-DDE halter både hos män och kvinnor från Polen, Ukraina, Grönland, och Sverige (yrkesfiskarekohorten) vid tiden för graviditet fann forskarna inga statistiskt säkerställda samband [177]. I en ytterligare studie inom detta EU-projekt drog forskarna slutsatsen att resultaten antyder en variation i fertilitet hos par från de olika regionerna som kan bero på skillnader i exponering för *p,p'*-DDE [179]. De regionala skillnader kunde dock bero på andra faktorer, såsom användande av preventivmedel, sexuellt beteende osv.

Dessa studier av yrkesfiskarefamiljer antyder att kroppsbelastningen av PCB och *p,p'*-DDE vid tiden för graviditet inte påverkar TTG i någon högre grad, vilket styrks av en studie från USA [180] (Appendix 1). Samband mellan exponering under fosterstadiet och TTP vid vuxen ålder har endast undersökts i en studie där man en minskad TTG med ökad *p,p'*-DDE-exponering [181] (Appendix 1).

### **Missfall**

Ingen ökad risk för spontan abort rapporterades i en studie av reproduktionsutfall bland 555 kvinnor som exponerats för TCDD vid Sevesoolyckan [182]. Inga samband med TCDD-halt i blod observerades heller.

En kohort av yrkesexponerade manliga kemiarbetare från USA (N=281) undersöktes gällande samband mellan TCDD-exponering och missfall bland arbetarnas fruar [183]. Dessa män hade halter av TCDD i blodet som i många fall låg mer än hundra gånger högre än de nivåer som uppmätts bland allmän befolkning. Inga statistiskt säkerställda samband erhöles mellan TCDD-exponering av männen och missfall bland deras fruar.

Bland Vietnamveteraner, som exponerats för TCDD vid hantering och användning av ett TCDD-förorenat avlövningsmedel observerades ingen ökning av risk för missfall eller födsel av dött barn i förhållande till en grupp veteraner som tjänst-gjort i sydostasien under samma tidsperiod men som inte exponerats för TCDD [184].

I en kohort med 2033 manliga arbetare som exponerats för DDT vid bekämpning av malariamyggan, modellerades  $p,p'$ -DDE-nivåerna i kroppsfett från analyser av DDT-metaboliten i en mindre grupp av männen och deltagarnas exponeringshistorik gällande antal år i arbetet, typ av arbete, mm [185]. Bland män med högst DDE-exponering observerades en ökad risk för missbildningar hos barn födda efter exponering jämfört med före exponering. Inga samband observerades mellan DDE-exponering och risk för missfall och förändrad könskvot [185]. En rad potentiella confounders inkluderades i den statistiska analysen av resultaten.

Risken för att föda ett avlidet men fullgånget barn studerades bland kvinnorna i den svenska yrkesfiskarekohorten [186]. Under perioden 1973-1991 föddes 3553 barn och risken för att föda ett avlidet barn skilde sig inte från det förväntade utfallet för den allmänna befolkningen under samma tidsperiod. Samma resultat erhöles för tidig spädbarnsdöd och missbildningar, förutom en minskad risk för allvarliga missbildningar bland barn födda på ostkusten [186]. I en följande studie svarade 1434 kvinnor från kohorten på frågor om utfallet av deras första graviditet [187]. När kvinnor från ostkusten som uppgett en pågående hög konsumtion av fet fisk >14 portioner/månad) jämfördes med kvinnor från samma område som ej ätit sådan fisk observerades inga skillnader i risk för missfall och födsel av dött barn efter justering för potentiella confounders [187]. Blodnivåerna av PCB 153 skilde sig inte mellan kvinnor som uppgett missfall/födelse av dött barn (N=8) och kvinnor som uppgett en normal födsel (N=95) [187].

Kvinnorna i yrkesfiskarekohorten (165 st) som bodde på ostkusten svarade 1999 på en enkät om reproduktion [176]. Halterna av PCB 153 analyserades på blod provtaget 2000 och sedan räknades halterna tillbaka till tiden direkt före den första planerade graviditeten. I denna beräkning togs hänsyn till minskning av halt på grund av amning, minskning av exponering från östersjöfisk på grund av minskande halter i fisken, och halveringstiden av PCB 153 i kroppen. Kvinnor som uppgett att de hade fått missfall vid sin första planerade graviditet (N=16) hade signifikant lägre halter av PCB 153 än kvinnor som inte fått missfall

I några studier från Australien, Tyskland och Japan har kvinnors kroppsbelastning av DDT-föreningar analyserats och samtidigt har kvinnorna tillfrågats om de tidigare fått missfall (Appendix 1). I en stor studie från Australien fann man inga säkerställda samband [188], vilket man heller inte gjorde i två små studier från Tyskland och Japan [189, 190]. I två studier, där kvinnorna hade klart högre kroppsbelastningar av DDT-föreningar än vad som är fallet i Sverige idag, har man funnit ett samband mellan ökade risker för missfall i allmänhet och höga kroppsbelastningar av  $p,p'$ -DDE [191] och ökad risk för tidiga missfall och kroppsbelastning av total-DDT [192].

### ***Könskvot***

Direkt efter Sevesoolyckan föddes fler flickor än pojkar av kvinnor som exponerats för TCDD vid olyckan 1976 [193]. Serumnivåer av TCDD mättes i blodprover insamlade direkt efter olyckan bland 239 män och 296 kvinnor. Mellan 1977 och 1986 föddes 346 flickor och 328 pojkar. Moderns TCDD-halt i blodet var inte associerad med födsel av fler flickor. En starkt positivt samband mellan faderns blodhalt av TCDD direkt efter olyckan och sannolikheten för födelse av en flicka observerades dock. Fäder som exponerats när de var yngre än 19 år blev far till fler flickor än män som exponerats vid högre ålder [193].

I likhet med studien från Seveso så observerades att män, som exponerats för höga dioxin- och PCB-halter i risolja innan 20-års ålder vid den så kallade Yucheng-olyckan på Taiwan, hade en högre chans att föda flickor än män i samma ålder som inte exponerats [194]. För kvinnor som exponerats var könskvoten oförändrad.

En liten studie av arbetare som exponerats för höga nivåer av dioxin observerade också att män som exponerats innan 20-års ålder fick färre barn av manligt kön än förväntat [195].

Ryska män med hög yrkesexponering för TCDD (N=150) fick fler flickor än förväntat [196]. Kvinnor (N=48) med samma typ av yrkesexponering födde inte fler flickor än förväntat.

Bland manliga kemiarbetare, som exponerats för höga nivåer av TCDD, observerades dock ingen förändring av könskvoten bland barn födda av deras fruar, i förhållande till utfallet hos en referensgrupp som inte exponerats [183]. De deltagande männen hade i hög grad exponerats i vuxen ålder.

Yrkesfiskare från väst- och ostkusten (N=149) undersöktes gällande samband mellan blodhalter av PCB 153 och *p,p'*-DDE och sammansättningen av könskromosomer i spermier [197]. En ökad proportion av Y-kromosomer var associerad med en ökad blodhalt båda miljöföroreningarna efter justering för potentiella confounders.

I en utökad studie omfattande de svenska yrkesfiskarna och män till gravida kvinnor från Grönland (N=157), Polen (N=121) och Ukraina (N=120) studerades ovanstående samband [198]. Som tidigare observerades ett positivt samband, efter confounderjustering, mellan blodhalt av CB 153 och *p,p'*-DDE och proportionen Y-kromosombärande spermier hos de svenska yrkesfiskarna. För män från Polen var sambandet med PCB 153 negativt. För de övriga kohorterna observerades inga samband. Forskarna slog slutsatsen att fynden bland de svenska yrkesfiskarna inte bekräftades av resultaten från de andra kohorterna. Skillnaderna i resultat kan

bero på skillnader i exponering på grund av olikheter i livsstil och kostvanor eller på slumpen [198].

I Australien undersöktes samband mellan könskvot och kroppsbelastning av  $p,p'$ -DDT och -DDE hos 815 förstföderskor [188]. Efter justering för några potentiella confounders sågs inget signifikant samband mellan exponering för DDT-föreningarna och könskvot.

Sammanfattningsvis så visar studierna av män med mycket hög dioxinexponering att färre barn av manligt kön föds i familjer där papporna exponerats i unga år. Om denna effekt också uppkommer bland män som exponerats för bakgrunds nivåer av dioxiner tidigt i livet är okänt. Kvinnor tycks inte vara känsliga för denna effekt. Det går ej att dra några säkra slutsatser av studier av olika kohorter från Europa gällande samband mellan proportionen y-kromosombärande spermier och kroppsbelastning av PCB och DDE, eftersom de har gett mycket varierande resultat.

### ***Endometrios***

Bland 601 kvinnor som exponerats för TCDD vid Sevesoolyckan hade 19 kvinnor fått diagnosen endometrios och 277 kvinnor hade undersökts och visat sig inte ha sjukdomen [199]. Inga statistiskt säkerställda samband observerades mellan risk för endometrios och exponering för TCDD.

Bland kvinnor med bakgrundsexponering för PCB och PCDD/F har endast några få små studier genomförts (Appendix 1). I vissa har ökade risker för endometrios kopplats samman med ökade kroppsbelastningar av föroreningarna [200, 201], medan andra inte funnit några samband [202-204].

### ***Menopaus***

Två studier från USA av samband mellan PCB-halt i blod och ålder vid menopaus fann inga statistiskt säkerställda samband [205, 206], medan två andra studier rapporterade varierande samband mellan ålder för menopaus och kroppsbelastningar av DDT-föreningar [206, 207] (Appendix 1). I den ena studien var kvinnor med högst kroppsbelastning av  $p,p'$ -DDT något yngre vid menopaus, medan  $p,p'$ -DDE inte tycktes ha något samband med menopausålder [207]. I den andra studien rapporterades en ökad ålder vid menopaus med ökad kroppsbelastning av  $p,p'$ -DDE [206]. I båda studierna var forskarna försiktiga i sina slutsatser eftersom kroppsbelastningen av DDT-föreningar mätts fler år efter att kvinnorna nått menopaus.

### ***Könskörtelfunktion och spermiekvalitet***

Bland 176 svenska yrkesfiskare från ost- och västkusten undersöktes sambanden mellan kroppsbelastning av PCB 153 och  $p,p'$ -DDE och integritet av spermiekromatin [208]. Ett negativt samband mellan PCB 153 och kromatinintegritet, även efter åldersjustering, observerades om PCB-exponeringen kategoriserades i kvintiler. I detta fall hade männen i de 4 högsta kvintilerna lägre kromatinintegritet än männen i den lägsta referenskategori. Om PCB 153-exponeringen gjorde om till en kontinuerlig variabel i den statistiska analysen observerades inget samband efter åldersjustering. Inga samband erhöles för  $p,p'$ -DDE.

En utvidgad studie inkluderade, förutom de svenska yrkesfiskarna, män till gravida kvinnor från Grönland (N=193), Polen (N=1141) och Ukraina (N=195) [209]. En första analys av resultaten tydde på att männen från Grönland skilde sig från de andra männen i studien gällande samband mellan CB 153 och DNA-skada i spermernas kromatin (DFI). På grund av detta behandlades de grönländska männen separat från de andra männen i den fortsatta analysen. Efter justering för potentiella confounders så observerades ett positivt samband mellan PCB 153 och procent av DFI bland männen från Sverige, Polen och Ukraina tillsammans, men ej för männen från Grönland. När samband mellan exponering och kromatin-kondensation studerades observerades inga samband i någon av grupperna.  $p,p'$ -DDE var varken associerad med DNA-skada eller kondensation.

Samband mellan exponering för PCB 153 och  $p,p'$ -DDE och spermiekvalitet (semenvolym, spermiekoncentration, -antal och -motilitet) studerades bland 99 yrkesfiskare från västkusten och 96 fiskare från ostkusten [173]. Inga signifikanta samband observerades efter justering för ålder.

Yrkesfiskarekohorten (N=157) undersöktes också gällande markörer för könskörtelfunktion och samband med PCB 153 och  $p,p'$ -DDE [210]. Följande markörer studerades: aktivitet av enzymet neutral alfa-glukosidas (markör för epididymus funktion), halt av PSA (prostata-specifikt antigen) och zink (prostata-markörer), och fruktoshalt i semen. Inga signifikanta samband mellan markörer och exponering observerades efter justering för confounders.

I ytterligare en studie där 135 av de svenska yrkesfiskarna deltog tillsammans med män till gravida kvinnor från Grönland (N=163), Polen (N=167) och Ukraina (N=158) studerades samband mellan blodnivåer av PCB 153 och  $p,p'$ -DDE och markörer för könskörtelfunktion i semen [211]. För män från Polen och Grönland observerades ett negativt samband mellan PCB 153 och total aktivitet av enzymet neutral alfa-glukosidas (markör för epididymus funktion) efter justering. Bland män från Ukraina var sambandet tvärtom positivt. För markören för prostatans funktion PSA (prostata-specifikt antigen) och zink sågs endast ett positivt samband med PCB 153 bland männen från Ukraina. Bland de svenska yrkesfiskarna sågs ett negativt samband mellan PCB 153 och fruktos i semen.



Inga samband observerades för  $p,p'$ -DDE. I en annan studie av dessa kohorter konkluderade forskarna att de inte såg några skillnader i spermiekvalitet mellan de olika regioner som kunde förklaras med olika PCB- och DDE-exponering, förutom möjligen en högre spermimotoilitet bland de polska männen som hade lägst PCB-exponering [179].

Ytterligare några få studier har undersökt samband mellan bakgrundsexponering för PCB och  $p,p'$ -DDE och könkörtelfunktion/spermiekvalitet (Appendix 1). I flera av dessa studier har endast svaga samband mellan exponering och enstaka utfall observerats, bland de ofta många utfall som studerats [212-214]. Enda undantaget är en studie av mexikanska män som exponerats under DDT-besprutning av mot malariamyggan [215]. Flera statistiskt säkerställda negativa samband mellan  $p,p'$ -DDE-nivåer i blod och olika spermiekvalitetsmått, såsom procent rörliga spermier, procent spermier med svansskador och ofullständig kromatinkondensation, observerades.

### **Sköldkörtelhormoner**

Studier av yrkesexponerade kohorter har i vissa fall funnit svaga samband mellan dioxinexponering och nivåer av vissa sköldkörtelhormoner. Resultaten varierar mellan studierna och exponeringsbedömningen är i vissa fall osäker [130, 131, 216]. Individer inom en av de tyska yrkesexponerade kohorterna hade fått diagnosen sköldkörtelsjukdom i högre grad än en referenspopulation [217]. Risken var högst inom den högst exponerade gruppen, men diagnosen var inte vanligare bland dem som fått diagnosen klorakne [217]. Inom Ranch Hand-kohorten observerades ingen högre risk för sköldkörtelsjukdom, ej heller inom en kohort av kemiarbetare från USA [130, 218]. Dock observerades högre nivåer av vissa markörer för sköldkörtels funktion, såsom T4 och TBG (sköldkörtelhormonbindande globulin), bland tyska kemiarbetare, men bland kemiarbetare från USA observerades inga sådana förändringar [130, 131].

Bland 76 arbetare från en metallåtervinningsanläggning var nivåerna av sköldkörtelhormoner inte associerad med blodhalter av PCDD/DF [219]. I en liten studie av Yusho-patienter (n=16), som förgiftats av PCDD/DF/PCB genom konsumtion av förorenad olja, tycktes hormonnivåerna inte vara påverkade trots att TEQ-halterna var markant förhöjda jämfört med kontroller som inte exponerats vid olyckan [220]. Ett svagt negativt samband observerades mellan kroppsbelastning av TCDD och både T3 och TSH nivåer bland 37 arbetare med bakgrunds nivåer av TCDD [221]. Försök att justera resultaten för potentiella confounders gjordes inte.

Hagmar et al. [79] undersökte samband mellan blodplasmakoncentrationer av PCB 153 och nivåer av sköldkörtelhormoner bland 182 ostkustkvinnor från yrkesfiskarekohorten. Totalhalten av T3 minskade signifikant med ökad kropps-

belastning av PCB 153, även efter justering för ålder. Forskarna påpekade dock att sambanden var svaga, då endast 6 % av variationen i hormonnivå förklarades av variationen i PCB-halt och ålder. Inga säkerställda samband erhöles för TSH, fritt T4 och totalhalt av T4 [79]. I en liknande studie av 196 män från ostkusten observerade ett negativt samband mellan kroppsbelastning av *p,p'*-DDE och TSH, även efter åldersjustering [172]. Förklaringsgraden var i detta fall 7 %. Inga samband observerades för PCB 153. Nivån av fritt T4 var inte associerad till kroppsbelastningen av miljöföreningarna [172].

Nivåer av sköldkörtelhormoner, PCB (89 kongener) och *p,p'*-DDE mättes i blod hos 178 män och 51 kvinnor med olika stor konsumtion av fisk från De Stora Sjöarna i USA [222]. Bland kvinnorna var nivåerna av thyroxin totalt och fritt T4 negativt associerat med kroppsbelastningen av total-PCB efter justering för ålder, BMI och medicinering. Ytterligare justering för potentiella confounders förändrade inte sambanden. TSH-halterna var positivt associerade med kroppsbelastningen av PCB efter att en avvikare hade tagits bort vid den statistiska analysen. Bland männen var blodnivåerna av T4 negativt associerat med kroppsbelastningen av PCB efter justering för potentiella confounders [222].

I en sammanfattning av kunskaperna om samband mellan PCB-exponering och blodnivåer av sköldkörtelhormoner, gjord 2002, drog Hagmar [223] slutsatsen att publicerade studier inte på ett övertygande sätt visade att PCB-exponering påverkar homeostasen av sköldkörtelhormoner hos människa. Det gick dock heller inte att helt avfärda hypotesen [223].

## **Epidemiologi-bromerade flamskyddsmedel**

Det finns mycket litet information om effekter av BFR på människan, med undantag för PBB. Med anledning av Michigan-förgiftningen 1973-74, då teknisk hexabrombifenyl (HBB) av misstag blandades i djurfoder och orsakade en förorening av i första hand den lokala matproduktionen, initierades två epidemiologiska studier. Dessa, vilka avrapporterades 1994 [224], visade få effekter som kunde relateras till PBB-exponering. I ett fall sågs små effekter i ett neurologiskt test, men dessa fynd har ifrågasatts av andra experter. En av de två kohorterna (Michigan Dept. of Public Health) följdes senare upp vad avser cancerrisker under åren 1973-1993 [225]. Författarna såg ett positivt samband mellan cancerrisk i mag-tarmkanalen och serum-PBB-halter, och även för lymfom sågs ett motsvarande samband. Det fanns dock inget samband mellan PBB och den sammanlagda cancerrisken.

Studier av PBDE (dekaBDE) på hudsensibilisering på människa visade inga påvisbara effekter [224]. I en studie där arbetare exponerades för bland annat PBB

och PBDE, observerades en ökad prevalens av hypotyroidism and vissa effekter på signaltransporten i vissa nervbanor [226]. Inget samband sågs mellan blodhalter av dekaBDE och observerade effekter, och konklusionen är att de observerade effekterna inte med säkerhet kan kopplas till exponering för PBB och PBDE. I en fall-kontrollstudie där frekvensen av non-Hodgkin's lymfom (NHL) relaterades till serumkoncentrationen av halogenerade miljöföroreningar, observerades ett samband mellan BDE-47-halten i serum och en ökad risk för NHL [87]. Studien var dock liten i omfattning och confounderbehandlingen var bristfällig. I studie av fiskätande män [171] (110 män) sågs vissa samband mellan halter av PBDE i blodet och halten av tyrotropin (TSH), men författarna ansåg att detta samband troligen uppkom av ren slump.

## Slutsatser-epidemiologi

De studier som utförts på barn som exponerats för mycket höga nivåer av framförallt PCDD/F *in utero* eller tidigt under uppväxten har visat att negativa hälsoeffekter uppkommit på bland annat tandutveckling, hud, utveckling av CNS och reproduktion. När det gäller effekter på hud (klorakne) och reproduktion (färre födslar av pojkar) så antyder resultaten att exponering under barndomen utgör en större risk än exponering efter puberteten. Effekten på reproduktionen uppkom endast bland pojkar som exponerats för höga doser och ej bland flickor.

Jämförande studier av barns och vuxnas känslighet för persistent organiska halogenerade miljöföroreningar vid låg bakgrundsexponering saknas. Ett stort antal studier har funnit statistiskt säkertsälda negativa effekter på framförallt födelsevikt och barns utveckling av CNS. Andra studier har dock inte funnit några sådana samband. De vetenskapliga utvärderingar av publicerade studier som utförts har gett olika resultat gällande slutsatser om orsaksamband mellan framförallt PCB- och PCDD/F-exponering under fosterstadiet och födelsevikt/CNS-utveckling. Det går därför fortfarande inte att dra säkra slutsatser om det finns kausala samband mellan hälsoeffekter och exponering.

På senare år har ett fåtal studier försökt studera om exponering för PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE under fosterutvecklingen och tidigt efter födseln påverkar immunförsvarets funktion och risken för infektionssjukdomar samt allergier/astma. De flesta studierna har funnit statistiskt säkerställda samband mellan tidig exponering för miljöföroreningarna och påverkan på markörer för immunförsvarets funktion senare i livet, framförallt vita blodkroppar. Det är dock svårt att finna enhetliga samband eftersom olika markörer har studerats och barnens ålder varierat. Dessutom har de förändringar som observerats legat inom det som kliniskt anses vara normalvariation för friska barn. Det går ännu inte att fastslå om dessa små förändringar har betydelse för barns hälsa. När det gäller samband med

infektions-sjukdomar och allergier/astma så finns det för få studier för att möjliggöra säkra slutsatser.

Sammanfattningsvis så finns det fortfarande många osäkerheter gällande orsaks-samband mellan negativa hälsoeffekter och barns exponering för låga bakgrunds-nivåer av PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE. En slutsats som ändå kan dras är att om bakgrundsexponering av barn i Sverige verkligen orsakar negativa hälsoeffekter så är hälsoeffekterna sannolikt mycket svåra att upptäcka. Det finns så många andra faktorer i barns uppväxtmiljö som påverkar att det krävs mycket stora studier med god kontroll över dessa miljöfaktorer och god kännedom om exponering för att kunna upptäcka de små negativa hälsoeffekter som eventuellt uppkommer vid så låga exponeringar.

TCDD är den enda persistenta halogenerade organiska substansen som har klassificerats som humancarcinogen av WHO:s forskningscenter för cancer, IARC. I studier av yrkesexponerade kohorter har ökade risker för cancer observerats i grupper med mycket hög TCDD-exponering. Riskökningarna var dock små och exponeringarna låg närmare 100 gånger högre än bakgrundsexponeringen för PCDD/F och dioxinlika PCB i Sverige. Troligen är skillnaderna i exponering ännu större eftersom exponeringarna bland de yrkesexponerade sannolikt underskattades i de epidemiologiska studierna. I de nordiska länderna, liksom i ett stort antal studier från andra delar av världen, har man inte funnit några säkerställda samband mellan PCB/DDE-exponering och bland annat endometrie-cancer och bröstcancer bland kvinnor, samt mjukdels-cancer bland kvinnor och män. Studier av svenska yrkesfiskande män och deras hustrur, med potentiellt hög exponering från fet östersjöfisk, har inte observerat ökade totala cancer-risker. Riskökningar för enstaka cancer-former observerades men studiedesignen försvårade möjligheterna att dra slutsatser om eventuella orsakssamband med exponering för PCB/DDE/PCDD/F. Många andra cancer-former har också studerats inter-nationellt, och i de enstaka fall då samband mellan ökade risker och exponering observerats har problem med confounders och exponeringsmätning ofta omöjliggjort slutsatser om kausala samband. I vissa fall har studierna också varit för små för att kunna säkerställa orsakssamband. Sammanfattningsvis så tyder de cancer-epidemiologiska studierna som hittills publicerats att nuvarande exponerings-nivåer av halogenerade persistenta organiska miljöföroreningar innebär mycket små eller obefintliga cancer-risker i Sverige.

Resultaten från epidemiologiska studier av immunförsvaret bland vuxna tyder hittills inte på att de exponeringsnivåer av PCB, PCDD/DF och *p,p'*-DDE som vi har i Sverige orsakar allvarliga störningar av immunförsvaret. Det är heller inte sannolikt att miljöföroreningarna orsakar allvarliga effekter på homeostas av sköldkörtelhormoner samt benstommen. Som i fallet cancer går det dock inte att utesluta att det uppkommer effekter som är så små att de är mycket svåra att upptäcka i epidemiologiska studier.

Flera studier har undersökt om PCB-, PCDD/F- och *p,p'*-DDE-exponering är en riskfaktor för diabetes. De flesta studierna har funnit statistiskt säkerställda positiva samband mellan risk för diabetes och exponering för dioxiner, PCB och *p,p'*-DDE. Problemet med dessa studier är dock att halterna av miljöföroreningarna har mätts när sjukdomen redan brutit ut. Eftersom diabetes är en metabolisk sjukdom så går det därför inte att utesluta att sjukdomen orsakat förändringar i till exempel fettmetabolismen vilket kan ha påverkat halterna av miljöföroreningarna i kroppen. Diabetiker får också ofta rådet att gå ner i vikt och många studier har visat att viktnedgång innan provtagning orsakar förhöjda nivåer av de fettlösliga föroreningarna i blod- och kroppsfett.

Bland kvinnor och män i den svenska yrkesfiskarekohorten har effekter på reproduktionssystemet och reproduktionsutfall studerats, bland annat pubertetsålder, tid till graviditet, missfall och missbildningar, nivåer av könshormoner, och olika markörer för spermiekvalitet. Några entydiga samband observerades inte mellan exponering och negativa effekter på reproduktionen. En studie av yngre mönstrande män fann ett positivt samband mellan blodhalt av PCB 153 och nivåer av steroidbindande globulin (SHBG) och ett negativt samband med kvoten testosteron/SHBG. Forskarna drog dock slutsatsen att avsaknaden av liknande samband bland yrkesfiskarekohortens deltagare pekar mot att sambanden kan ha berott på slumpen. Resultaten från liknande studier internationellt varierar och det är även i dessa fall svårt att finna några entydiga samband. I många studier har exponeringen mätts i samband med att hälsoutfallet studerats, i vissa fall till och med flera år efter hälsoutfallet. Ett intressant fynd är dock den förändring av könskvot som observerades bland nyfödda barn efter Seveso-olyckan, det vill säga fler flickor än förväntat föddes. Detta är kopplat till höga TCDD-nivåer bland fäderna. Liknande fynd har rapporterats från Taiwan, Österrike och Ryssland. De få studier som gjorts på bakgrundsexponerade kohorter har inte funnit liknande samband.

Sammanfattningsvis så är det sannolikt att de nuvarande kroppsbelastningarna av PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE bland de flesta konsumenterna i Sverige inte orsakar allvarliga negativa hälsoeffekter. Om hälsoeffekter induceras vid dessa låga exponeringar så är svåra att upptäcka. I dessa fall är det sannolikt att andra livstilsfaktorer och medicinska faktorer är mer betydelsefulla för eventuell uppkomst av sjukdom än exponering för PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE. Det finns dock fortfarande kunskapsbrister som försvårar bedömningen av epidemiologin. Data saknas helt gällande PCB-, PCDD/F- och *p,p'*-DDE-nivåer i kroppen hos barn. Kunskapen om nivåer av dioxiner och dioxinlika PCB i kroppen hos vuxna (förutom kvinnor i barnafödande ålder) saknas också helt eller är mycket dålig. Djurförsök tyder på att reproduktionssystemet är känsligt för exponeringar för dioxiner och dioxinlika PCB under fosterstadiet. Epidemiologiska studier av sådana samband saknas dock nästan helt. I allmänhet är det en stor brist på epi-

epidemiologiska studier som undersökt samband mellan exponering under fosterstadiet eller tidigt i livet och hälsoeffekter senare i livet vid vuxen ålder. Dessutom har många epidemiologiska studier av samband mellan sjukdom och exponering under barndom och vuxenliv endast mätt halter av PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE i kroppen när sjukdomen redan är ett faktum. Det är svårt att dra slutsatser om dessa halter är representativa för de halter som förelåg innan sjukdomen utbröt. Det finns därför ett stort behov av prospektiva studier, där exponeringen mätts flera år innan sjukdomen brutit ut.

# Riskkaraktärisering

Djurstudier är basen för bedömningen av vilka hälsoeffekter som kan tänkas uppkomma vid PCB- och PCDD/F-exponering och vid vilka exponeringsnivåer som effekterna induceras. Nedan presenteras de riskvärderingar som ligger som grund för riskkaraktäriseringen av PCB och PCDD/F. De risknivåer som används i riskvärderingarna är: No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) som är den högsta långsiktiga exponeringsnivå som ej ger negativa effekter på den mest kritiska hälsoparametern i det mest känsliga djurslaget; Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL), som är den lägsta exponeringsnivå som på lång sikt orsakar negativa effekter på den mest kritiska hälsoparametern i det mest känsliga djurslaget; Tolerabelt dagligt intag (TDI), som är den exponeringsnivå som anses vara säker för människor, efter att riskvärderarna tagit hänsyn till osäkerheter i riskvärderingen. Osäkerhet hanteras ofta genom att NOAEL/LOAEL divideras med osäkerhetsfaktorer av olika storleksordning, beroende på hur goda kunskaperna är om skillnader mellan djur och människor i känslighet för ämnet i fråga, samt skillnader inom den mänskliga populationen. Om effekten kan anses vara mycket allvarlig så kan en ytterligare faktor läggas till. Ju större osäkerheter desto större marginaler mellan NOAEL/LOAEL och TDI.

För PCDD/DF, PCB och DDT-föreningar görs ingen detaljerad genomgång av de toxicitetsstudier som utförts på djur, men de för riskkaraktäriseringen viktigaste studierna redovisas kort i beskrivningarna av riskvärderingarna. För PBDE görs dock en mer detaljerad genomgång av studierna eftersom det saknas internationellt accepterade riskvärderingar.

Två olika typer av exponeringsmått används i jämförelserna mellan svenska befolkningens exponeringsnivåer och NOAEL/LOAEL och TDI, det vill säga långsiktigt intag av PCB och PCDD/F från livsmedel och halter av föroreningarna i kroppsfett (kroppslastning). Exponeringsdata har tagits från kapitlet "Exponering".

Två olika exponeringsscenarier redovisas, exponering av fostret och exponering under barndom och vuxenliv. Exponeringen av fostret uppskattas med hjälp av intagsberäkningar för flickor och kvinnor i barnafödande ålder, samt med hjälp av halter i kroppsfett bland kvinnor i barnafödande ålder och gravida/ammande kvinnor. Exponering under barndom och vuxenliv uppskattas från intagsberäkningar och halter bland konsumenter i alla åldrar i Sverige.

## Riskvärderingar

### Dioxiner och dioxinlika PCB

Flera internationella expertgrupper har utfört riskvärderingar av PCDD/DF och dioxinlika PCB. Dessa riskvärderingar har kommit fram till att fosterstadiet är mest känsligt för toxiska effekter av dioxinliknande ämnen. Djurstudier av effekter efter *in utero*-exponering har därför varit grunden för de tolerabla intag som man kommit fram till. Dessa riskvärderingar kan ligga som bas för framtagande av kostråd gällande dioxinförorenade livsmedel för flickor och kvinnor i barnafödande ålder, med syftet att hålla nere kroppsbelastningarna av dioxiner under graviditeten. Internationella riskvärderingar av exponering av barn och vuxna saknas dock, och därför har Livsmedelsverket i samarbete med Institutet för miljömedicin (IMM), Karolinska Institutet, gjort en sådan riskvärdering (se nedan).

### *Exponering under fosterstadiet*

Både WHO:s expertgrupp för kontaminanter och livsmedelstillsatser (JECFA) och EU:s expertgrupp Scientific Committee on Food (SCF) har utfört en riskvärdering av dioxiner i mat, där exponering under fosterstadiet identifierades som den känsligaste perioden [227-229]. Båda expertgrupperna kom fram till samma tolerabla intag och SCF:s riskvärdering presenteras nedan. SCF kom år 2000 fram till ett provisoriskt tolerabelt veckointag (p-TVI) på 7 pg/kg kroppsvikt för 2,3,7,8-TCDD. P-TVI kunde appliceras på alla 2,3,7,8-substituerade PCDD/DF/DL PCB genom att WHO:s toxicitetsekvivalentsystem används [90]. Riskvärderingen baserades dels på ett WHO-dokument från 1998 [230], och dels på data som publicerats efter WHO-utvärderingen. De känsligaste effekterna som identifierades var effekter på immunsystemet, reproduktionsutveckling hos råttor och effekter på CNS-funktion hos rhesus-apor efter *in utero*-exponering för TCDD [227]. Utveckling av endometriosis hos vuxna rhesus-apor vägdes också in i slutresultatet.

En osäkerhetsfaktor på 3 användes eftersom NOAEL för ovanstående effekter saknades. Eventuella skillnader i toxikokinetik mellan djur och människor hanterades genom att TCDD-dosen som givits till djuren räknades om till motsvarande kroppsbelastning av TCDD (mängd TCDD per kilo kroppsvikt). En faktor på 3.2x användes för att ta hänsyn till osäkerheter gällande variation av kinetik inom den mänskliga populationen.

När det gällde eventuella skillnader i toxikodynamik mellan djur och människor och mellan människor så refererade SCF till studier av Ah-receptorn som antyder att människor är mindre känsliga för TCDD än de mest känsliga försöksdjurs-



stammarna. Studier av vissa biokemiska och cellulära effekter tyder på att djur och människor är ungefär lika känsliga för TCDD. Från detta drog SCF slutsatsen att det inte kunde uteslutas att de mest känsliga människorna är lika känsliga för TCDD som de mest känsliga djuren. Därför användes ingen osäkerhetsfaktor för extrapolering av eventuella skillnader i toxikodynamik mellan djur och av skillnader inom den mänskliga populationen [227].

En revision av riskvärderingen skedde dock 2001, och denna ledde till att SCF höjde p-TVI till 14 µg/kg kroppsvikt/vecka och tog bort prefixet "temporärt" [228]. Studierna av utvecklingseffekter efter exponering för TCDD under fosterstadiet hade använt engångsdoser av TCDD. I revisionen av p-TVI extrapolerades kroppsbelastningarna av TCDD hos råttmödrarna efter engångsdosering till kroppsbelastningar efter motsvarande långtidsexponering före och under dräktigheten. En annan nyhet var att studierna av TCDDs effekter på CNS-utveckling och endometriosis hos rhesusapor inte användes som underlag för TVI. En ny studie hade nämligen visat att de TCDD-exponerade djuren hade förhöjda nivåer av 1,2,3,6,7,8-HxCDF, PCB 77 och PCB 126 [228]. Dessutom var ökande nivåer av TCDD i blod inte associerat till en ökning av endometriosis bland aporna i den nya studien [228]. Expertgruppen tog bort beteckningen provisoriskt eftersom de ansåg sig vara säkrare på det nya TVI efter de toxikokinetiska omräkningarna. Det nya TVI baserades på effekter av TCDD på spermieproduktion och sexuell beteende hos hanråttor efter exponering under fosterstadiet [228]. Samma osäkerhetsfaktorer som användes i den tidigare riskvärderingen utnyttjades också i revisionen.

### ***Exponering under barndom och vuxenliv***

Livsmedelsverket (SLV) och Institutet för miljömedicin (IMM) har slutfört en riskvärdering av barns och vuxnas exponering för polyklorerade dibenzo-*p*-dioxiner (PCDD), polyklorerade dibenzofuraner (PCDF) och dioxinlika polyklorerade bifenyler (PCB), nedan kallade dioxiner [231]. Den nya riskvärdering av dioxinexponering under barndom och vuxenliv riktar sig mot den del av befolkningen som inte kommer att genomgå en graviditet.

Riskvärderingen baseras framförallt på toxikologiska studier av djur som exponerats för den mest giftiga dioxinen 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). I tidigare riskvärderingar av TCDD har exponeringen uppskattats som halt av TCDD per kilo kroppsvikt. SLV:s och IMM:s riskvärdering utgick från halten i fettvävnad, eftersom det antas att dioxiner vid låga exponeringsnivåer är jämt fördelade i fett i kroppens olika vävnader och organ. Halten i fett ger en mer rättvisande bild av den exponering som målorganen får, än halten per kilo kroppsvikt. Genom att i riskvärderingen av människans exponering använda de TCDD-halter i fett som uppnåtts i djurförsöken, tar man hänsyn till att det finns skillnader i toxikokinetik mellan djur och människa. I beräkningar av TCDD-halt

i kroppen antogs en fettmängd på 10 % i råtta och mus och 20 % hos människa. Dessutom användes en absorptionsfaktor för TCDD på 80 % istället för 50 %, som tidigare har använts i de internationella riskvärderingarna. Den högre absorptionen och de olika fettmängderna hos djur och människor stöds av publicerade data [231].

Djurstudier av TCDD-exponering har klart visat att fosterstadiet är den mest känsliga perioden, och att reproduktionssystemet är det mest känsliga målorgan-systemet vid fosterexponering. Vid exponering av unga och vuxna djur tycks utveckling av cancer vara den mest känsliga negativa hälsoeffekten. Efter att råttor av båda könen exponerats under 2 år (livstidsexponering) uppskattades den högsta TCDD-halten i kroppen som inte orsakade cancerutveckling till 540-2000 ng/kg fett (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL). TCDD är inte genotoxiskt och det kan därför förväntas att det inte föreligger någon cancerrisk vid exponeringar under en viss tröskelnivå av exponering [231].

Benchmark-modellering användes för att uppskatta den exponeringsnivå som orsakar en ökning av cancerincidensen på 5 % i förhållande till bakgrundsincidensen i djurförsök (Benchmark dose, BMD). I modelleringen beräknades den lägre 95 % konfidensgränsen på BMD (BMDL). BMDL utnyttjades sedan i riskvärderingen. Från cancerstudierna i råtta uppskattades BMDL05 till 1500 ng TCDD/kg fett vilket motsvarade ett genomsnittligt dagligt intag av TCDD på 95 pg/kg kroppsvikt hos människa [231].

Eftersom den toxikologiska värderingen baseras på djurstudier, krävs en extrapolering av resultaten till en säker exponeringsnivå hos människa. Normalt sett används så kallade (o)säkerhetsfaktorer för att kompensera för eventuella skillnader i kinetik och toxikodynamik (känslighet) mellan djur och människor, samt mellan olika människor. SLV:s och IMM:s expertgrupp presenterade tre olika scenarier för användandet av säkerhetsfaktorer. I det första scenariot (scenario 1) utnyttjades den modell som använts av EU:s och WHO:s expertgrupper. De gjorde bedömningen att människan inte är känsligare för dioxiner än vad djur är och använde därför inga säkerhetsfaktorer för artskillnader eller individuella skillnader mellan olika människor gällande toxikodynamik. I scenario 1 använde vi alltså endast den säkerhetsfaktor (3,2 x) för skillnader i toxikokinetik mellan olika människor som EU:s och WHO:s expertgrupper använt, med anledning av att halveringstiden för TCDD i kroppen varierar mellan olika individer. Scenario 1 resulterade i en tolerabel fetthalt av TCDD hos människa på 500 ng/kg fett, vilket motsvarar ett dagligt intag på 30 pg/kg kroppsvikt/dag [231].

Expertgruppen bedömde dock att det krävs ytterligare en säkerhetsfaktor för att ta hänsyn till möjliga skillnader i toxikodynamik i den mänskliga populationen (3,2x). Både mekanistiska och epidemiologiska studier har antytt att det finns en stor variation i känslighet inom den mänskliga populationen. I epidemiologiska

studier och de experimentella djurstudierna går det ofta inte att urskilja om känslighetsskillnaderna beror på variation i kinetik eller dynamik. Extrapoleringen i scenario 2, inkluderande faktorer både för skillnader i kinetik och dynamik bland människor, resulterade i en tolerabel fetthalt på 150 ng TCDD/kg kroppsvikt, motsvarande ett dagligt intag på 10 pg/kg kroppsvikt och dag [231].

I scenario 3 användes ytterligare en säkerhetsfaktor (5 x) eftersom cancer är en allvarlig och ofta livshotande effekt. En extra säkerhetsmarginal mot BMDL05 motiveras också med att BMDL05 är en exponeringsnivå som innebär en signifikant ökning av cancerincidensen hos djur med 5 %, vilket kan anses vara oacceptabelt ur hälsomässig synvinkel. En faktor på 50 gånger från fetthalten av TCDD vid BMDL05 ger en tolerabel fetthalt på 30 ng TCDD/kg fett, motsvarande ett dagligt intag på 2 pg/kg kroppsvikt.

Expertgruppen från Livsmedelsverket och IMM ansåg att riskvärderingen av TCDD kan även användas för andra PCDD/DF och dioxinlika PCB om WHO:s system för toxiska ekvivalent faktorer (TEF) för dessa ämnen används vid beräkning av totalexponering för toxicitetsekvivalenter (TEQ).

Livsmedelsverkets och IMM:s expertgrupp drog slutsatsen att den nuvarande kunskapen om cancerrisker vid dioxinexponering bland människor visar att cancerrisken för människa sannolikt är mycket liten eller obefintlig vid långvarig exponering för nivåer motsvarande de som beräknats fram i scenario 2 (10 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag) och 3 (2 pg TEQ/kg kroppsvikt och dag).

### **Icke-dioxinlika PCB**

PCB är en komplex blandning av klorerade bifenyler med olika toxiska egenskaper. En grupp PCB har förmågan att binda till Ah-receptorn i cellerna och orsakar därigenom dioxinlika effekter, och kallas därför dioxinlika PCB. En annan grupp PCB utövar sin giftighet via andra mekanismer och kallas icke-dioxinlika PCB. De vanligaste indikatorkongenerna för icke-dioxinlika PCB är PCB 28, PCB 52, PCB 101, PCB 138, PCB 153 och PCB 180. Dessa kongener representerar ungefär 50 % av den totala halten av både dioxinlika och icke-dioxinlika PCB i livsmedel.

Den europeiska livsmedels myndigheten EFSA (European Food Safety Agency) har gjort en riskvärdering av icke-dioxinlika PCB 2005 [111]. Denna riskvärdering försvåras av att det inte finns något toxicitetsekvivalentssystem liknande det som finns för PCDD/DF och dioxinlika PCB. Dessutom varierar kongener-mönstret mellan olika livsmedel [111]. Ett annat problem vid riskvärderingen är att många djurförsök har utförts på tekniska PCB-blandningar som både innehåller dioxinlika och icke-dioxinlika PCB. I epidemiologiska

studier av både yrkes-exponerade grupper och grupper med bakgrundsexponering är det också svårt att skilja mellan exponering för dioxinlika och icke-dioxinlika PCB [111]. EFSA:s vetenskapliga panel för kontaminanter (CONTAM) kom fram till att riskvärde-ringen måste baseras på djurförsök där gnagare exponerats för enskilda icke-dioxinlika föreningar.

Lever- och sköldkörteltotoxicitet var de mest känsliga effekterna av icke-dioxinlika PCB i djurförsök [111]. I 90-dagarsstudier av PCB 28, PCB 128 och PCB 153 på råttor uppskattades den högsta dosen som inte gav någon negativ effekt (NOAEL) till 30-40 µg/kg kroppsvikt/dag. Dessa NOAEL uppskattades att motsvara kroppsbelastningar av icke-dioxinlika PCB på cirka 400, 800 och 1200 µg/kg kroppsvikt för respektive PCB kongener PCB 28, PCB 128 och PCB 153 [111]. För att sedan kunna gå vidare med att jämföra dessa kroppsbelastningar med de som har uppmätts bland den europeiska befolkningen, gjorde CONTAM-panelen antagandet att effekterna av PCB 28, PCB 128 och PCB 153 också var representativa för blandningar av icke-dioxinlika PCB. Eftersom de lägsta doserna som orsakade negativa effekter på de lever och sköldkörtel (LOAEL) låg cirka 10 gånger högre än NOAEL, så antog man att en kroppsbelastning av icke-dioxinlika PCB på 500 µg/kg var en konservativ uppskattning av en NOAEL-kroppsbelastning [111].

Baserat på medianhalter av icke-dioxinlika PCB i europeisk bröstmjök på cirka 240 µg/kg fett beräknade CONTAM-panelen en median kroppsbelastning på 50 µg/kg (utgående från en fettmängd på 20 % i kroppen). Denna kroppsbelastning är endast 10 gånger lägre än NOAEL-kroppsbelastningen [111]. CONTAM-panelen pekade på problemen med att även de enskilda PCB-kongenerna som använts i djurförsöken kunde ha varit kontaminerade med dioxinliknande ämnen. Detta gör det svårt att dra slutsatser om hur mycket av de observerade effekterna som var orsakade av icke-dioxinlika PCB [111].

CONTAM-panelens slutsatser blev att det inte gick att ta fram ett hälsobaserat tolerabelt intag av icke-dioxinlika PCB för människa, eftersom det inte gick att skilja effekter av icke-dioxinlika PCB från möjliga effekter av dioxinlika PCB [111]. Data gällande effekter av enskilda icke-dioxinlika PCB bedömdes också vara begränsade. Panelen slutade med att påpeka att det finns indikationer på små men mätbara effekter på barns utveckling orsakade av icke-dioxinlika PCB och PCDD/DF/dioxinlika PCB, separat eller tillsammans vid exponeringar under fosterstadiet (graviditet), som endast är något högre än de exponeringar som förväntas uppkomma vid ett genomsnittligt intag av PCB i Europa [111]. Vissa befolkningsgrupper och individer har intag som är klart högre och det är därför viktigt att fortsätta ansträngningarna att sänka halterna av icke-dioxinlika PCB i mat [111].

## **DDT**

FAO/WHO:s expertgrupp för bekämpningsmedelsrester i livsmedel (JMPR) reviderade det provisoriska tolerabla dagliga intaget för DDT-föreningar år 2000 till 10 µg/kg kroppsvikt/dag [232]. Detta p-TDI baserades på ett NOAEL från reproduktionsstudier på råttor och en osäkerhetsfaktor på 100x.

## **HCB**

JMPR har inte kunnat komma fram till ett TDI för HCB på grund av brist på data.

## **Bromerade flamskyddsmedel (BFR)**

### ***PBDE***

Det finns flera review-artiklar om PBDE, av vilka flera innefattar delar om toxicitet och humanexponering [34, 233-237].

Baserat på nämnda studier är de effekter som observerats vid lägst dos av PBDE, dvs. de kritiska effekterna, i första hand förändringar i levermorfologi, fetotoxicitet/teratogenicitet hos avkomman, störningar i tyreoidhormonbalansen samt beteendetoxicitet efter neonatal exponering [34]. Av dessa effekter observerades neurotoxiciteten vid den lägst givna dosen (0,6-0,8 mg BDE-99/kg kroppsvikt (k.v.) [238, 239]. Generellt gav de lägre bromerade PBDE-blandningarna större biologisk aktivitet är de högre bromerade, vilket leder fram till följande gradering för toxisk potens: PentaBDE>OktaBDE>DekaBDE.

Studier som utförts på senare tid har utökat vår kunskap om PBDE:s toxicitet. I ett antal artiklar av Kuriyama, Chahoud och medarbetare har nya effekter tillskrivits PBDE. Hos avkomman till råttor som exponerats för PBDE-kongen BDE-99 (60 eller 300 µg) under graviditeten påverkades reproduktionsparametrar (ex spermieproduktion) hos hanlig avkomma redan vid den lägre dosen [240], och effekter sågs även på motorisk aktivitet [241] och på tyreoidhormonnivåer [242]. Hos den honliga avkomman gav samma låga dos (engångsdos på 60 µg/kg k.v. till modern under graviditeten) effekter på ovariemorfologin, när denna studerades ca. PND 90 [243]. Effekter på hanlig fertilitet och på neurotoxicitet styrktes senare i en referee-granskad artikel [244, 245]. Effekter på försöksdjur observerades även efter BDE-47-exponering. Effekter på beteende och tyreoidhormonnivåer kunde ses hos avkomman till råttor som exponerats för en enstaka BDE-47-dos under graviditeten (0,7 mg/kg k.v.; GD 6) [246, 247], och denna exponering gav också effekter på tyreoidhormonnivåer hos mamman (PND 1 och 22) [248].

I studier av Dr Lilienthal och medarbetare exponerades gravida råttor för BDE-99 under GD 10-18 (1 eller 10 mg/kg k.v./dag) och därefter undersöktes vissa parametrar vilka speglar sexuell utveckling (könshormoner, utveckling av

fortplantningsorganen m.m.) hos avkomman [249]. Generellt observerades effekter vid den högre dosen (10 mg/kg) men i vissa fall även vid 1 mg/kg. Samma forskargrupp studerade även neurotoxicitetsparametrar hos avkomman efter exponering under graviditeten och observerade här vissa effekter vid dosen 10 mg/kg k.v.

Sammanfattningsvis visar nya PBDE-studier effekter på parametrar som speglar utveckling av könsfunktioner och styrker även tidigare observerade effekter, till exempel neurotoxicitet och tyreoidhormonförändringar. De nya studierna visar dessutom att effekter kan iaktas vid lägre doser än de som tidigare rapporterats. Det bör dock noteras att vissa av de ovan angivna referenserna inte är publicerade som fullständiga artiklar och har alltså inte genomgått referee-bedömning.

### ***HBCD***

Hexabromcyklododekan (HBCD) har industriell användning i olika typer av flamskyddskrävande områden. HBCD består av flera olika kongener, av vilka alfa, beta och gamma-formerna är de vanligaste. För närvarande kan man dock inte visa någon skillnad i toxicitet mellan de olika formerna. HBCD hittas i vår miljö, och också i djur som används för livsmedelsproduktion. En tidigare preliminär intags-beräkning av HBCD-intaget via födan i Sverige föreslår ett intag på 140-150 ng/dag [250], och de högsta halterna i livsmedel hittas i fisk. Nyare beräkningar resulterar dock i ett betydligt lägre intag (cirka 10 ng/dag) [37] och skillnaden mellan de båda beräkningarna kan vara en följd av förbättrade analystekniker, samt det faktum att olika laboratorier har använts vid beräkningarna.

I en studie på råttor (28 och 90 dagars toxicitetsstudier) definierades levern som ett målorgan, och effekterna inkluderade ökad levervikt och morfologiska förändringar [251-254]. I 90-dagars-studien uppträdde dessa effekter vid 100 mg/kg k.v., och vid samma dos sågs effekter även på sköldkörteln. I en 28-dagars reproduktionsstudie på råttor observerades effekter på modern vid 750 mg/kg k.v. (minskat födointag), medan ingen fetotoxicitet eller teratogenicitet kunde ses vid denna dos [253].

Den carcinogena potentialen av HBCD undersöktes hos möss (18-månadersstudie) [255]. Vissa effekter observerades i levern (levernoduler, nekros, fettinfiltration, foci och hepatocellulära tumörer), tydligast observerade i den grupp som doserats med mellandosen (130 mg/kg k.v., att jämföra med 13 och 1300 mg/kg k.v., samt kontroll). Avsaknaden av dos-effekt-samband, avsaknaden av effekter hos honmöss, och användningen av musstammen B6C3F1 (en känslig stam för utvecklande av neoplastiska leverförändringar) gör att denna studie kan ifrågasättas. Om carcinogena effekter överhuvudtaget finns, visar avsaknaden av

mutagena effekter att epigenetiska faktorer i sådant fall ligger bakom HBCD:s ökning av tumörincidensen.

I studier av den neuromotoriska utvecklingen gav HBCD vissa effekter på spontanbeteende redan vid 0.9 mg/kg k.v. (neonatal exponering, effekter observerade 3 månader efter födseln) [256]. Denna effekt var mer uttalad vid en högre HBCD-dos (13,5 mg/kg k.v.). HBCD har också en påverkan på tyreoidfunktioner hos råttor, vilket studerats av ven den Ven och medarbetare [257]. Den lägsta dos som med statistisk säkerhet kunde kopplas till effekter på tyreoidavikt var 1,6 mg/kg k.v., baserat på en 10 % ökning i organvikt. HBCD påverkade också hörselnervsfunktioner i hjärnstammen (brain stem auditory evoked potentials, BAEP) hos hanrättor. Benchmark-dosen för BAEP var 0,2-0,9 mg/kg k.v. i det mest känsliga fallet [258]. Samma författare undersökte även HBCD-effekter på rörelsemönstret hos råttor. Hos honrättor började kataleptiska effekter (stela, långsamma rörelser) synas vid dosen under 1 mg/kg k.v., medan hanrättor påverkades vid något högre doser (3 mg/kg k.v.).

### **TBBPA**

Tetrabrombisfenol A (TBBPA) används globalt i stora volymer som flamskyddande medel. På grund av dess låga persistens i biologiska system har TBBPA betraktats ha låg toxisk potential. I ett fåtal studier har TBBPA hittats i analysbara mängder i vildlevande djur, dock vid lägre halter än för ex vis HBCD [259, 260]. Det finns vad vi vet inga intagsberäkningar utförda vad gäller TBBPA-intag hos människa.

Enligt Darnerud [34] antas TBBPA:s toxicitet i experimentella system vara låg. Förutom några lättare njurförändringar hos råttor (vid 250 mg/kg) [261] sågs effekter först vid doser på över 1 g/kg. Vid nyare studier har njurtoxicitet observerats när TBBPA gavs till nyfödda råttor (200 och 600 mg/kg k.v.), medan ingen njurtoxicitet kunde iakttas när äldre råttor exponerades (upp till 6 000 mg/kg k.v.) [262]. I denna artikel finns också referenser till andra arbeten där både unga råttor och avkomman till behandlade gravida råttor exponerats för TBBPA (upp till 3 000 mg/kg k.v.), men där inga effekter kunde observeras [262]. Andra relativt nya studier rapporterar om estrogena effekter av TBBPA i en uterotropi-modell (viktsrelationen livmoder/kroppsvikt i ovarieektomerade möss (dos 20 mg/kg k.v. i tre dagar) [263]. *In vitro*-studier av TBBPA:s estrogena potential föreslår att denna substans är en agonist till ER och ER-receptorn [264], vilket också styrker de tidigare nämnda *in vivo*-fynden. Studier över neurotoxiska effekter på hörselnervsfunktionen visar att avkomman till Wistar-råttor exponerade för TBBPA både pre- och postnatalt uppvisade förändringar av BAEP-tröskelvärden (BMDL 0,9 mg/kg k.v.) och även av BAEP-latenstider vid något högre doser (7-8 mg/kg k.v.) [265].

### **Slutsatser-BFR**

Kunskaperna om nivåer och effekter av BFR förbättras ständigt, och skadliga effekter har nu observerats i försöksdjur vid doser som är betydligt lägre än de som tidigare angetts. LOAEL, NOEL eller BMDL vid doser under 1 mg/kg k.v. har idag beskrivits för alla de fyra BFR-grupperna som diskuterats ovan. För högre bromerade PBDE-blandningar (okta- och dekaBDE) eller motsvarande kongener ses dock effekt först vid en högre dos. När det gäller de nyligen genomförda studierna med PBDE, HBCD och TBBPA observeras de kritiska effekterna under tidig utveckling och avser neuromotorik, hormonnivåer samt reproduktions-organens morfologi och funktion. Dessa effekter kan delvis vara integrerade då störningar i hormonnivåer kan påverka utvecklingen inom många områden, till exempel neuromotorisk funktion. En begränsning med den nu genomförda bedömningen är dock att ett antal av dokumenten som citeras som avgörande för vår bedömning endast finns som abstracts och andra kortare presentationer som inte har genomgått referee-granskning.

De kritiska toxicitetstudierna med BFR i försöksdjur, vilka har nämnts ovan, finns sammanfattade i Tabell 23.

Tabell 23. Kritiska effekter av bromerade flamskyddsmedel i försöksdjursmodeller

Substans	Kritisk dos	Djurslag	Effekt	Referens
BDE-99 (PBDE)	60 µg/kg (gravida djur) - LOAEL	Råtta	Hanlig reproduktion (bl a spemieprod.), motoraktivitet	[245]
BDE-99 (PBDE)	0,6-0,8 mg/kg (neonatalt) - LOAEL	Mus	Beteendetoxicitet	[238, 239]
BDE-47 (PBDE)	0,7 mg/kg (gravida djur) - LOAEL	Råtta	Beteendetoxicitet	[246]
HBCD	0,9 mg/kg (neonatalt) - - LOAEL	Mus	Beteendetoxicitet	[256]
HBCD	0,2-0,9 mg/kg - BMDL	Råtta	Hörselnervsfunktion (BAEP)	[258]
HBCD	1,6 mg/kg - BMDL	Råtta	Tyreoidavikt	[257]
TBBPA	0,9 mg/kg - BMDL	Råtta	Hörselnervsfunktion (BAEP)	[265]



### **Interaktionseffekter mellan PCB och MeHg**

En mängd studier har visat på olika effekter av organiska miljöföroreningar och metylkvicksilver hos både människor och djur. En samexponering av halogenerade miljöföroreningar och MeHg är mycket trolig då dessa ofta förekommer samtidigt i framförallt fisk. Många persistenta halogenerade organiska miljöföroreningar och även MeHg orsakar neurotoxiska effekter hos människor och djur vid höga exponeringar. Båda ämnesgrupperna kan lätt passera placenta och blod-hjärnbarriären och många av de halogenerade organiska ämnena kan också finnas i bröstmjölk. Människor och djur har visat sig vara känsliga för exponering för persistenta halogenerade miljöföroreningar och MeHg under fosterutveckling och tidig nyföddhetsperiod.

Några epidemiologiska studier av samexponering för ämnesgrupperna har utförts, men det är mycket svårt att utläsa entydiga resultat. Ett flertal studier har gjorts på barn från Färöarna. Befolkningen på Färöarna konsumerar valkött och valspäck som innehåller förhöjda halter av både metylkvicksilver och PCB. Bland barn till mödrar på Färöarna, som exponerats under graviditet, har beteendeförändringar observerats i form av bland annat minnesstörningar, uppmärksamhetstörningar, problem med motorisk och visuospacial funktion [266, 267]. I en studie 2001 dras slutsatsen att effekterna troligen är relaterade till MeHg-exponeringen, men att PCB-exponeringen troligtvis ökar på effekten av MeHg [266, 267].

Även i en studie av Stewart *et al* antyds en interaktionseffekt mellan PCB och MeHg. I studien undersöktes barn som ingick i Oswego-studien i USA [108, 268]. Studien antyder att hög exponering för PCB potentiellt orsakar beteendeeffekter orsakat av MeHg vid 38 månaders ålder [269]. Resultaten i denna studie är dock mycket svårtolkade.

Både PCB och MeHg har visats orsaka beteendestörningar i en mängd djurstudier (för review se [270]). Ett antal djurstudier har utförts för att studera eventuella interaktionseffekter mellan PCB och MeHg. I en studie av Tanimura *et al* [271], exponerades mushonor för Kanechlor 500 (kommersiell blandning av PCB) samt för MeHg (0,4 el 4 mg/kg) under dräktighetstiden samt postnalt. Avkomman testades sedan i flera beteendetester. Utfallet var något spretigt, där PCB respektive MeHg ibland ”slog igenom”, men i ett par av testerna verkar kombinationen av PCB och MeHg exponering orsaka beteendeförändringarna (hind-limb dysfunction och visual placement task) [271].

Även Roegge *et al* undersökte interaktionseffekterna mellan PCB och MeHg i råttthonor. Honorna exponerades för Aroclor 1254 (6 mg/kg och dag) samt MeHg (0,5 ppm i dricksvattnet) med början fyra veckor innan parning till PND 16. Avkomman testades PND 60 i tre tester som involverar cerebellumfunktioner. I ett av dessa tester (rotating rod) upptäcktes en tydlig additiv effekt på beteendet där de enskilda substanserna inte hade någon som helst effekt [272].

Fischer *et al* såg beteendeförändringar hos vuxna hanmöss neonatalt exponerade för PCB 126 eller PCB 153 samt MeHg under den känsliga hjärnutvecklingen. Kombinationsexponeringen för PCB 153 (0,5 mg/kg kroppsvikt) samt MeHg (0,4 mg/kg kroppsvikt) visade sig ha 10 ggr större påverkan på beteendet än exponering för en högre dos av MeHg (4,0 mg/kg kroppsvikt), känd för att ge beteendeförändringar. Exponering för enbart PCB 153 (0,5 mg/kg kroppsvikt) eller MeHg (0,4 mg/kg kroppsvikt) hade ingen effekt på beteendet. Även exponering för PCB 126 (0,46 mg/kg kroppsvikt) och MeHg (4,0 mg/kg kroppsvikt) hade en signifikant större påverkan på beteendet än de enskilda substanserna [273]. I samma studie undersöktes interaktionseffekter mellan PBDE 99 och MeHg. Neonatala hanmöss exponerades för PBDE 99 (0,8 mg/kg kroppsvikt) samt MeHg (0,4 mg/kg kroppsvikt) under den känsliga hjärnutvecklingen. Vid beteendetester i vuxen ålder påvisades kraftiga beteendeförändringar i de samexponerade djuren, men ej i djur exponerade för enbart en substans [273].

Även *in vitro* studier har visat att PCB och MeHg kan ha additiva eller synergistiska effekter på nervsystemet. Bemis och Seegal [274] exponerade striatumceller för PCB (Aroclor 1254 och 1260), MeHg eller en kombination av dessa. De såg att PCB reducerade dopaminutsöndringen, vilket inte MeHg ensamt gjorde. Vid samexponering med både PCB och MeHg minskade dock utsöndringen av dopamin mer än med enbart PCB vilket tyder på en synergistisk effekt [274]. Bemis och Seegal såg även i en annan studie att låga koncentrationer av PCB och MeHg synergistiskt ökar intracellulärt kalcium. Dock medförde högre koncentrationer och/eller längre exponeringstid en reduktion i intracellulärt kalcium. Båda dessa effekter tros bero på interaktioner mellan PCB och MeHg med ryanodinreceptorn [275].

Även andra forskargrupper har sett effekter *in vitro* vid samexponering av PCB och MeHg. Johansson *et al* exponerade en AtT20-hypofyscellinje för PCB 126, PCB153 och MeHg. Studien visade att cellerna undergick nekrotisk och apoptotisk celldöd efter exponering för PCB och MeHg. Effekten var additiv för kombinationen PCB 153 + MeHg och svagt synergistisk för kombinationen PCB 126 + MeHg [276].

Sammanfattningsvis kan sägas att samexponering för persistenta halogenerade organiska miljöföroreningar och MeHg sker via fiskkonsumtion. Olika epidemiologiska studier visar bland annat beteendeförändringar hos barn exponerade för dessa ämnen under fosterstadiet och eventuella interaktionseffekter av PCB och MeHg kan inte uteslutas. Likaså har ett antal djurstudier och *in vitro*-tester visat på interaktionseffekter mellan olika halogenerade miljöföroreningar och MeHg.

### Slutsatser-riskvärderingar

De svenska konsumenterna exponeras för en mycket komplex blandning av persistenta halogenerade organiska miljöföroreningar i mat. De riskvärderingar som utförts behandlar enskilda substansgrupper och det saknas riskvärderingar av den komplexa blandexponering som konsumenterna utsätts för.

Riskvärderingarna av PCDD/F och dioxin-lika PCB har visat att reproduktions-effekter är den mest känsliga negativa hälsoeffekten i djurförsök där exponeringen skett under fosterstadiet. Vid exponering av unga och vuxna djur var cancer-effekter mest känsligt. De tolerabla intag som tagits fram i riskvärderingarna baseras därför på dessa hälsoutfall. Andra känsliga effekter som pekats ut är effekter på immunförsvaret efter exponering både under fosterstadiet och efter födseln, samt neurotoxiska effekter vid fosterexponering.

Vissa epidemiologiska studier antyder att motorisk och kognitiv utveckling påverkas av bakgrundsexponering för PCDD/DF och PCB under fosterstadiet. Dessutom misstänks PCB, PCDD/F och *p,p'*-DDE påverka immunsystem-relaterade sjukdomar (bland annat astma och allergier), baserat på några få epidemiologiska studier på barn. Motoriska och kognitiva effekter, samt astma och allergier, är svåra att studera i djurmodeller, och i många fall saknas djurstudier av ämnens effekter på dessa hälsoutfall.

Vid riskvärdering av toxiska ämnen används säkerhetsfaktorer för att ta hänsyn till osäkerheter gällande extrapolering av säkra exponeringsnivåer från djur till människor, samt osäkerheter om skillnader i känslighet inom den mänskliga populationen. I riskvärderingen av barns och vuxnas exponering för dioxiner och dioxinlika PCB ansågs det vara motiverat att använda säkerhetsfaktorer både för skillnader i toxikokinetik (3,2) och -dynamik (3,2) bland människor. Detta baserades på att epidemiologiska studier antyder stora skillnader i känslighet för TCDD bland människor, och att det inte går att utröna om dessa skillnader beror på variation i toxikokinetik och/eller -dynamik. I EUs och WHO:s riskvärderingar av fosterexponering för dioxiner och dioxinlika PCB ansågs det endast vara nödvändigt att använda faktorn för skillnader i toxikokinetik mellan människor (3,2) vid extrapolering av resultaten i djurförsök till slutgiltigt TDI [114, 228]. Detta resulterade i en snäv marginal mellan de lägsta exponeringsnivåerna som orsakade negativa hälsoeffekter i djur och TDI (10x).

Det råder stor osäkerhet gällande säkra nivåer vid exponering för icke-dioxinlika PCB. Inga riskvärderare har lyckats komma fram till tolerabla intag för denna typ av ämnen på grund av brist på data av tillräckligt god kvalitet. I djurstudier misstänks många av de icke-dioxinlika PCB som använts vara förorenade med dioxinlika ämnen. De epidemiologiska studier som undersökt samband mellan PCB-exponering och hälsoeffekter har bland annat problem med att det föreligger

starka korrelationer mellan halter av icke-dioxinlika PCB, dioxinlika PCB och PCDD/F i kroppen vid bakgrundsexponering.

## **Jämförelser intag av PCB och PCDD/F och risknivåer från riskvärderingar**

### **Fosterexponering**

#### ***Riksmaten - barn 2003: flickor***

Kroppsbelastningen av PCDD och PCB under graviditeten är beroende av exponering under lång tid innan graviditeten på grund av att ämnena stannar kvar i kroppen under lång tid. Därför ger exponeringen under barndomen ett bidrag till den kroppsbelastning som kvinnan har under graviditeten. Den senaste nationella intagsberäkningen av dioxiner och dioxinlika PCB för barn gjordes 2006 [38] och är baserad på en riksomfattande kostundersökning på barn, Riksmaten – barn 2003 [35]. Intagsberäkningen för 2006 omfattade barn från 3 olika åldersgrupper (4 år, 8-9 år och 11-12 år). Som beskrivits i kapitlet "Exponering" så har barn i Sverige något högre intag av PCB och PCDD/F än vuxna, framförallt beroende på att barn har högre livsmedelskonsumtion per kilo kroppsvikt än vad vuxna har. Yngre barn har också i allmänhet högre konsumtion per kilo kroppsvikt än äldre barn.

Det tolerabla intaget för dioxiner och dioxinlika PCB som EU-SCF tog fram 2001 är en uppskattning av det genomsnittliga livslånga intag innan graviditet som ansågs ge upphov till halter av PCDD/F och dioxinlika PCB hos gravida som är säkert för fostret. En jämförelse mellan detta TDI (2 pg/kg kroppsvikt/dag) och intag beräknade för flickor som deltog i Riksmaten-2003 visar att 65 % av 4-åringarna, 39 % av 8-9-åringarna och 13 % av 11-12-åringarna överskred det tolerabla dagliga intaget (TDI). Bland studiedeltagarna totalt hade 5 % av flickorna intag som låg över 4,1 pg/kg kroppsvikt/dag.

#### ***Kvinnor under 41 år -Riksmaten 1997-98***

Från kostundersökningen av vuxna, Riksmaten - 1997-98 användes intagsberäkningarna för kvinnor <41 år vid jämförelserna med EUs TDI för en säker fosterexponering. Intagsberäkningen från 2005 [41] visar att medianintaget för dessa kvinnor (0,93 pg TEQ/kg kroppsvikt) ligger under TDI-värdet på 2 pg TEQ/kg kroppsvikt. Intaget för den 95:e percentilen är 2,0 pg TEQ/kg kroppsvikt vilket innebär att 5 % (13 st) av kvinnorna i åldern 17-40 år hade ett beräknat intag av PCDD/F och dioxinlika PCB (total-TEQ) som låg på eller över TDI (Tabell 25). Av dessa kvinnor (13 st), följde 9 st (69 %) inte Livsmedelsverkets

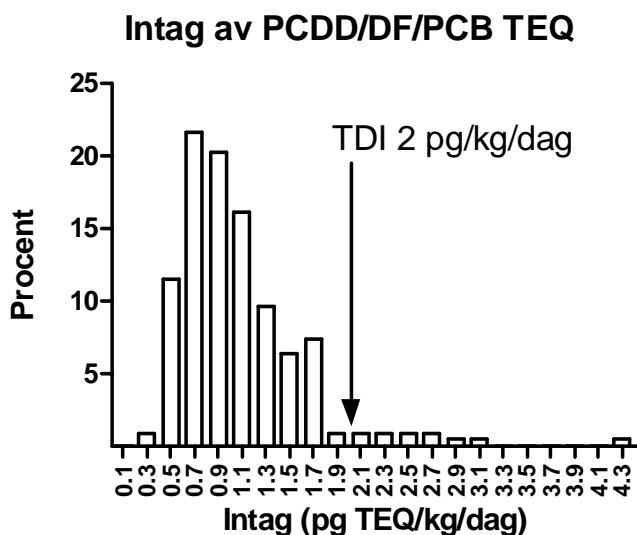
kostråd gällande fet fisk från Östersjön (Tabell 24). De kvinnor som följde kostråden men som ändå hade ett TDI över 2 pg TEQ/kg kroppsvikt, hade i allmänhet en relativt stor konsumtion av övrig fisk (ej nödvändigtvis fet fisk) och mejeriprodukter [41].

Tabell 24. Totalt TEQ-intag i förhållande till TDI och kostråd för fet östersjöfisk.

	<b>Kvinnor &lt; 40 år</b>
Alla konsumenter (n)	271
Total-TEQ intag > TDI	4,8 % (13/271)
Konsumenter > kostråden	3,3 % (9/271)
>TDI och > kostråden	69 % (9/13)
> TDI och < kostråden	31 % (4/13)

### **Gravida**

Det beräknade medianintaget av PCDD/F och dioxinlika PCBer bland förstföderskor från Uppsala, som rekryterades mellan 1996 och 1999, uppskattades till 0,9 pg TEQ/kg kroppsvikt och dag [43], vilket är cirka hälften av EU:s tolerabla dagliga intag (TDI: 2 pg TEQ/kg/dag) [228]. Bland Uppsalakvinnorna låg intaget för den 95:e percentilen på samma nivå som TDI, det vill säga 5 % av kvinnorna hade ett intag på samma nivå som eller högre än TDI (Fig. 16) [43].



Figur 16. Dagligt intag av PCDD/DF/PCB TEQ bland förstföderskor från Uppsalatrakten 1996-99 (N=235).

Bland förstföderna från Uppsala som överskred EUs TDI uppgav 60 % av kvinnorna att de konsumerade fet östersjöfisk mer än 1 gång per månad [43]. 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 fet östersjöfisk [43]. Endast två kvinnor av 235 deltagare låg över TDI om konsumtionen av fet fisk i allmänhet exkluderades. Ingen av de deltagande förstföderna överskred TDI genom att bara äta andra livsmedel än fisk [43]. Totalt sett verkar alltså konsumtion av fet östersjöfisk på en nivå över kostrådet 1 gång/månad vara den viktigaste riskfaktorn för ett överskridande 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 *p,p'*-DDE (3,1 ng/kg/d) bland förstföderna [43] låg på samma nivåer som medianintaget bland kvinnor i åldersgruppen 17-40 år i Riksmaten [250]. WHO har tagit fram ett provisoriskt tolerabelt dagligt intag (pTDI) för DDT (inklusive *p,p'*-DDE) på 10 µg/kg kroppsvikt, baserat på utvecklings-effekter på hanrättor efter exponering under fosterstadiet [277]. En jämförelse mellan det uppskattade intaget av *p,p'*-DDE bland förstföderna och pTDI visar att alla kvinnor låg klart under pTDI [43].

### ***Slutsatser-fosterexponering***

Sammanfattningsvis så har den största delen av den svenska populationen av kvinnor i barnafödande ålder ett dioxinintag som ligger under EUs TDI för PCDD/F och dioxinlika PCB och som resulterar i en fosterexponering som anses vara säker. Dock har några procent av kvinnorna ett beräknat intag som ligger på eller över TDI. Dessa kvinnor har i många fall uppgivit en konsumtion av fet östersjöfisk som ligger över Livsmedelsverkets råd (1 gång per månad). Bland flickor i åldern 4-8 år ligger intagen något högre än bland vuxna kvinnor och fler överskrider EUs TDI. Vad detta får för konsekvenser för den långsiktiga ackumuleringen av PCDD/F och dioxinlika PCB är osäkert eftersom data gällande totalhalter av TEQ bland svenska barn helt saknas. Det är dock sannolikt att det högre intaget bland flickbarn till viss del kompenseras av den snabba vikts- och längdtillväxten som sker under barndomen, vilket "späder ut" halterna av TEQ i kroppen.

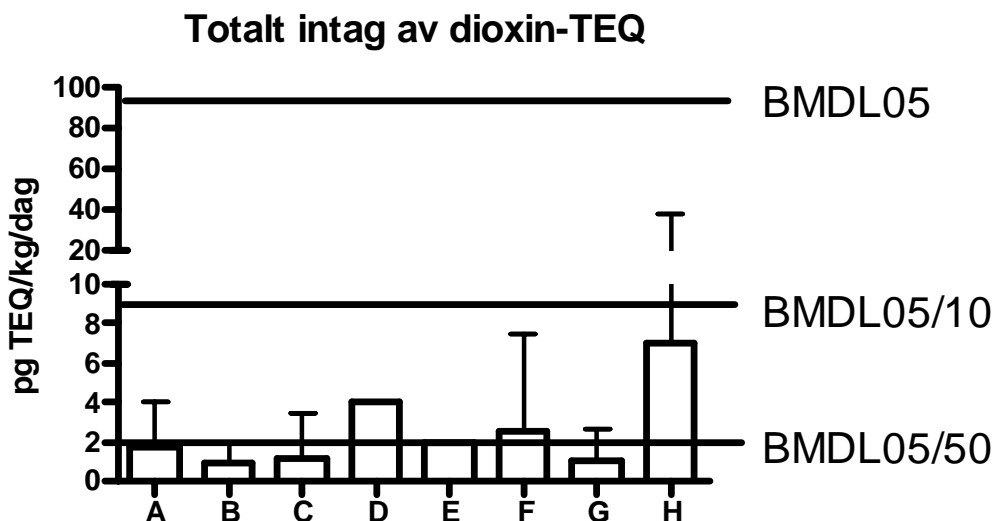
### **Exponering under barndom och vuxenliv - dioxiner och dioxinlika PCB**

Riskvärderingen av negativa hälsoeffekter vid exponering för PCDD/F och dioxinlika PCB under barndom och vuxenliv kom fram till att cancer var den negativa hälsoeffekt som uppkom vid de lägsta exponeringarna bland det mest känsliga djurslaget (råtta) [231]. Ett TDI-intervall på 2-10 pg TEQ/kg kroppsvikt

och dag togs fram baserat på den lägsta exponeringsnivå som uppskattades orsaka en ökning av cancerrisken hos råttor med 5 % över bakgrundsrisk. Detta TDI-intervall ansågs innebära små eller inga cancerrisker [231].

### Riksmaten - 2003 barn

Medianintaget för barnen i åldrarna 4-12 år låg på 1,7 pg/kg kroppsvikt och dag vilket är lägre än det mest konservativa TDI:t för dioxinexponering av pojkar, män och kvinnor över barnafödande ålder (2 pg/kg kroppsvikt och dag) [231] (Fig. 17). Barn med hög exponering (95:e percentilen) hade intag som låg dubbelt så högt som det mest konservativa TDI:t, men de låg ändå klart inom TDI-intervallet 2-10 pg/kg kroppsvikt och dag.



Figur 17. Intag av PCDD/DF/PCB TEQ i olika konsumentgrupper Sverige i förhållande till TDI för cancereffekter uppskattat med två extrapoleringsmodeller. BMDL05 motsvarar det beräknade lägsta intag som orsakar en ökning av cancerrisken hos råttor med 5 % från bakgrundsrisk [231]. BMDL05/10 motsvarar ett säkert intag där hänsyn har tagits för osäkerheter gällande skillnader i känslighet (kinetik och dynamik) bland den mänskliga populationen (10-faldig säkerhetsmarginal). BMDL05/50 motsvarar ett säkert intag där en ytterligare osäkerhetsfaktor har lagts till på grund av att cancer är en allvarlig effekt (50-faldig säkerhetsmarginal) [231]. **A:** Barn i åldern 4-12 år från Riksmaten - barn 2004 (median och 95:e percentilen). **B:** Kvinnor från Riksmaten i åldern  $\leq 40$  år (median och 95:e percentilen). **C:** Kvinnor från Riksmaten i åldern  $>40$  år (median och 95:e percentilen). **D:** Kvinnor från yrkesfiskarefamiljer på ostkusten födda innan 1930 (medelintag). **E:** Kvinnor från yrkesfiskarefamiljer på ostkusten födda 1950 och senare (medelintag). **F:** Kvinnor med hög konsumtion av fet Vätternfisk (medel-intaget och extremintag). **G:** Män i åldern 17 till 25 år från Riksmaten (median och 95:e percentilen).

**H:** Yrkesfiskande män med hög konsumtion av fet östersjöfisk (medelintag och extremintag).

### ***Riksmaten - män***

I Riksmaten beräknades medianintaget av total-TEQ till 1 pg/kg kroppsvikt/dag för män i åldern 17-75 år [41] vilket är hälften av det mest konservativa TDI:t för cancerteffekter [231] (Fig. 17). Män i Riksmaten som hade ett högt intag (95:e percentilen, 2,7 pg TEQ/kg/dag) låg endast något över detta TDI. Endast 9 män av 347 låg över 2 pg TEQ/kg/dag om intaget från fet österjöfisk ej räknades in. Om endast intag från andra livsmedel än fisk räknades in överskred ingen 2 pg TEQ/kg/dag. Om beräkningen gjordes för en extremsituation att männen skulle fördubbla sin konsumtion av andra livsmedel än fisk, överskred endast 7 män 2 pg TEQ/kg/dag. Detta visar att det är praktiskt taget omöjligt att få höga intag av dioxiner om man är extremkonsument av mejeri- och köttprodukter, matfett, oljor och ägg/ägggrätter.

### ***Riksmaten - kvinnor***

Kvinnor i åldern 40 år och yngre hade ett medianintag som låg på hälften av det mest konservativa TDI:t för cancer [231] (Fig. 17). Kvinnor med högt intag (95:e percentilen) hade intag som låg på samma nivå som det mest konservativa TDI:t. Bland kvinnorna i Riksmaten som var över 40 år så låg medianintaget (1,2 pg/kg/dag) också under det mest konservativa TDI:t för cancer (2 pg/kg/dag) (Fig. 17). Kvinnor med högt intag (95:e percentilen, 3,5 pg/kg/dag) i den nedre delen av TDI-intervallet 2-10 pg/kg kroppsvikt/dag för cancer.

### ***Högekonsumenter***

Bland yrkesfiskare från ostkusten beräknades ett medelintag av dioxiner och dioxinlika PCB på 7 pg/kg/dag vilket är 7 gånger högre än det totala medianintaget för män i Riksmaten [41]. Intaget ligger i den övre delen av TDI-intervallet 2-10 pg/kg kroppsvikt/dag för cancer [231] (Fig. 17).

Om den högsta konsumtionen av fet östersjöfisk (58 portioner per månad), som uppgavs i en mindre studie av fiskkonsumtion bland yrkesfiskarna [45], används så skulle det totala dioxinintaget bli ungefär 36 pg/kg/dag för en vuxen man (Fig. 17). Det är cirka 4 gånger högre än den övre nivån i TDI-intervallet för cancer och detta extremintag är endast hälften av det lägsta intag som beräknas öka risken för cancer hos råttor med 5 % [231].

I en studie av hustrur till yrkesfiskare från den svenska ostkusten undersöktes kostvanorna hos 100 slumpvis utvalda kvinnor [46]. Den äldsta gruppen av fiskarekvinnor, födda före 1930, uppgav att de i medeltal åt fet östersjöfisk 5 gånger per månad och mager fisk 6 gånger per månad. En sådan konsumtion



resulterar i ett intag på ungefär 4 pg/kg/d för en vuxen kvinna, vilket ligger i den nedre delen av TDI-intervallet för cancer (Fig.17) [231]. De yngsta kvinnorna, födda efter 1949, uppgav att de åt fet östersjöfisk 2 gånger per månad och mager fisk 3 gånger per månad [46], vilket resulterar i ett beräknat intag på 2 pg/kg/d (Fig. 17).

Kvinnliga högkonsumenter av Vätternfisk, i åldern 37-87 år, hade en median-konsumtion av fet Vätternfisk (röding, öring och lax) på 3 gånger per månad (min-max: 0-12) [47]. Denna konsumtion resulterar i ett beräknat totalintag av dioxiner och dioxinlika PCB på motsvarande 2,5 pg TEQ/kg/dag, vilket ligger nära det mest konservativa TDI:t för cancer på 2 pg TEQ/kg/dag (Fig. 17) [231]. Extrem-fallet med 12 portioner fet Vätternfisk per månad resulterar i ett totalintag på 7,5 pg TEQ/kg/d vilket ligger i den övre delen av TDI-intervallet 2-10 pg TEQ/kg/dag [231].

### ***Slutsatser-barn-dom och vuxenliv***

Det går med nuvarande kunskap inte att dra säkra slutsatser om eventuella cancerrisker för högkonsumenter med högt intag av dioxiner och dioxinlika PCB. I riskvärderingen av PCDD/F/dioxinlika PCB-exponering bland pojkar, män och kvinnor över barnafödande ålder drogs slutsatsen att cancerrisken i exponerings-intervallet 2-10 pg/kg/dag är mycket liten eller obefintlig [231].

Mot bakgrund av nuvarande kunskapsläge, så tycks intagsnivåerna av dioxiner och dioxinlika PCB bland pojkar, män och kvinnor över barnafödande ålder i de flesta fall ligga på säkra nivåer i förhållande till uppskattade risknivåer för cancer. Individer med extremt hög konsumtion av fet fisk (varje dag) med höga dioxinhalter når dock intag som ligger över de nivåer som kan sägas vara helt säkra och närmar sig de nivåer som orsakar förhöjda cancerrisker i djurförsök.

## **Jämförelser intag av bromerade flamskyddsmedel och risknivåer från riskvärderingar**

Hälsoriskerna med exponeringen för BFR, bland annat via vår föda, har undersökts i studier av en substans/substansgrupp i taget. Det finns idag liten kunskap om interaktiva effekter av två eller flera substanser/substansgrupper tillsammans, och inget har gjorts för att utforska toxiciteten av dessa substanser sammantaget. För att kunna få en bra grund för detta bör mekanismen bakom effekterna undersökas, något som idag till stor del är oklart.

Om vi ser till det beräknade intaget av PBDE från livsmedel i Sverige, ligger medelintaget på cirka 50 ng/dag [37, 278]. Uttrycks intaget per kg kroppsvikt, blir

det cirka 0,7 ng/kg k.v./dag. Om vi jämför detta intag med den lägsta dos i försöksdjur vid vilken effekter börjar uppträda (LOAEL, BMDL) erhålls en marginal på cirka 100 000 för PBDE. För HBCD blir denna marginal ännu högre (cirka 1000 000), fastän baserat på mycket preliminära data, och för TBBPA kan ingen sådan jämförelse göras på grund av bristen på intagsdata. Om istället kroppsbelastningsdata används kommer de föreslagna marginalerna att minska avsevärt. BFR-exponeringen antas även komma från andra källor än från maten, om vilka vi i dagsläget vet mycket litet, och en spridning i intag leder till att högexponerade individer har en lägre marginal. Slutligen kan nya toxikologiska data komma att hitta nya kritiska effekter vilket kan minska marginalerna ytterligare.

## **Intag av dioxiner och dioxinlika PCB i förhållande till TDI vid olika konsumtionsscenarier**

För att få en uppskattning av hur exponeringen för dioxiner och PCB ändras vid ändrade konsumtionsmönster gjordes en teoretisk intagsberäkning med olika konsumtionsscenarier. Resultaten från kostundersökningen Riksmaten 1997-98 användes för att ta fram olika scenarier. I Riksmaten 1997-98 hade flickor och kvinnor i åldern 17-40 år ett medianintag på 0,9 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag och ett extremintag på 2,0 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag (95:e percentilen). Cirka 5 % av de unga kvinnorna hade alltså ett intag som överskred EU:s TDI (2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag).

I de olika scenarierna modellerades olika fiskkonsumtionsmönster (Tabell 25). För varje deltagare i Riksmaten 1997-98 byttes den individuella fiskkonsumtionen ut mot konsumtionen i de olika konsumtionsscenarierna. Om deltagarens egen fiskkonsumtion var för liten för att helt motsvara den konsumtion som modellerades så komparerades den överskjutande konsumtionen av fisk i scenariot genom att motsvarande konsumtionsmängd av kött och fågel togs bort.

*Scenario 1: Undvik förorenad fisk och ät annan fet fisk (odlad lax) i stället:* Om kvinnorna i åldern 17-40, har samma fiskkonsumtion som i kostundersökningen men byter ut konsumtionen av fet förorenad fisk mot fet fisk med låg föroreningsgrad (till exempel odlad lax) så sker ingen markant förändring av intaget av dioxiner och dioxinlika PCB. Detta beror på att kvinnorna i allmänhet äter mycket små mängder av förorenad fisk. Cirka 2 % ligger över TDI (Tabell 25).

*Scenario 2: Undvik förorenad fisk och ät kött (nöt och fågel) istället:* Om de unga kvinnorna skulle byta ut all sin konsumtion av förorenad östersjöfisk till konsumtion av kött sker ingen större förändring i intaget av dioxiner och

dioxinlika PCB. Detta beror som påpekats tidigare på att de unga kvinnorna konsumerar så små mängder östersjöfisk. Endast 0,7 % av kvinnorna överskrider TDI vid detta scenario (Tabell 25).

*Scenario 3: Förorenad fisk en gång per månad:* Om kvinnorna istället ökar sin konsumtion av förorenad fet fisk till en gång per månad på bekostnad av annan fiskkonsumtion så ökar medianintaget till 1,6 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag vilket är under TDI. I detta fall överskrider 17 % av kvinnorna TDI.

*Scenario 4: Fisk 3 gånger i veckan varav ett mål odlad lax:* Antagandet gjordes att kvinnorna följer Livsmedelsverkets kostråd gällande fisk, det vill säga äter fisk 3 gånger per vecka varav en portion fet fisk. Om denna konsumtion sker på bekostnad av konsumtion av kött och fågel och den feta fisken består av fet fisk med ganska låg föroreningsgrad (odlad lax) så blir medianintaget 1,4 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag och extremintaget 2,0 pg TEQ/kg/dag. Cirka 4 % av kvinnorna ligger i detta fall över EU:s TDI (Tabell 25).

*Scenario 5, a b och c: Fisk 3 gånger i veckan vara ett mål fet fisk bestående av förorenad fisk 1 gång per månad och odlad lax 3 gånger per månad:* I detta scenario byttes en portion odlad lax per månad ut mot en portion förorenad fisk (a). Intaget ökade då i förhållande till det föregående scenariot. Medianintaget blev 1,9 pg TEQ/kg/dag och 35 % av kvinnorna gick över EU:s TDI. Strömming från egentliga Östersjön har lägre halter av dioxiner och dioxinlika PCB än både strömming från övriga vatten efter ostkusten och laxfiskarna från Östersjön, Bottniska viken, Väneren och Vättern. En konsumtion av strömming från egentliga Östersjön (b) en gång per månad (medelhalt 4 pg TEQ/g färskvikt) och odlad lax 3 gånger per månad resulterar i ett medianintag på 1,4 pg TEQ/kg/dag. Endast 7 % går över TDI i detta scenario. Om däremot strömming från Norrlandskusten konsumeras 1 gång per månad (c) (medelhalt 18 pg TEQ/g färskvikt) i samma scenario blir medianintaget 2,4 pg/kg/dag och 80 % går över TDI (Tabell 25).

*Scenario 6: Fisk 3 gånger i veckan varav ett mål förorenad fisk:* Om kvinnorna äter förorenad fet fisk en gång per vecka istället för odlad lax, och i övrigt följer scenario 3 så blir medianintaget 3,7 pg TEQ/kg/dag. Alla unga kvinnor får i detta fall intag klart över EU:s TDI, vilket är oacceptabelt ur toxikologisk synvinkel (Tabell 25).

Dessa scenarioräkningar visar att om kvinnorna endast håller sig till fet fisk med låg föroreningsgrad men ökar fiskkonsumtionen till nivån enligt Livsmedelsverkets allmänna råd sker inga större förändringar av kvinnornas exponeringsgrad i förhållande till dagens situation. Få kvinnor skulle i detta fall överskrida EU:s TDI. Liknande exponeringsnivåer erhålls om ett mål fet fisk med låg föroreningsgrad per månad byts ut mot strömming från egentliga Östersjön. Detta beror på att strömmingen i detta område har förhållandevis låga halter dioxiner och dioxinlika

PCB. Om däremot strömming fångad utefter Norrlandskusten konsumeras i samma mängd ökar exponeringen kraftigt och 80 % av kvinnorna överskrider TDI, vilket ur toxikologiskt perspektiv inte är önskvärt. De olika intagsexemplen pekar dock på att intagsnivåerna bland högkonsumenter av förorenad fisk (1 gång/vecka) skulle sjunka drastiskt om de sänkte sin konsumtion till Livsmedelsverkets nuvarande råd (1 gång/månad).

Tabell 25. Intagsscenarier för kvinnor i barnafödande ålder beräknat utifrån kostundersökningen Riksmaten 1997-98

	Riksmaten	1	2	3	4	5a	5b	5c	6
Medel (pg/kg bw/day)	1,0	0,93	0,87	1,57	1,36	1,87	1,46	2,39	3,68
Median (pg/kg bw/day)	0,93	0,85	0,80	1,50	1,34	1,86	1,44	2,39	3,67
95:e percentilen (pg/kg bw/day)	2,0	1,62	1,56	2,36	1,97	2,55	2,08	3,16	4,76
% Över TDI	4,8	1,8	0,7	17	3,7	35	7	80	100

För män och äldre kvinnor gjordes en scenarioräkning där det antogs att alla konsumenter konsumerar fisk 3 gånger per vecka och att ett mål per vecka består av strömming.

*Fisk 3 gånger per vecka varav ett mål strömming:* Om män och äldre kvinnor i allmänhet skulle följa Livsmedelsverkets allmänna råd för fiskkonsumtion, det vill säga 3 gånger per vecka varav en gång fet förorenad fisk, så skulle medianintaget av dioxiner och dioxinlika PCB öka från cirka 1 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag (Riksmaten 1997-98) till 3,6 pg TEQ/kg/dag för äldre kvinnor och 2,7 pg TEQ/kg/dag för män. I detta fall skulle män och kvinnor med högst intagsnivåer ligga cirka 4 gånger högre än medianintaget i Riksmaten.

## Jämförelser halter i kroppen och LOAEL/NOAEL

### Dioxiner och dioxinlika PCB

Som tidigare nämnts är marginalerna snäva mellan EU:s TDI för dioxiner och dioxinlika PCB och de exponeringsnivåer där hälsoeffekter observerats i djurförsök på avkomman efter exponering av moderdjuret (TDI 10 x lägre än LOAEL). I EU:s riskvärdering av fosterexponering lades en (o)säkerhetsfaktor på 3,2 x för att ta hänsyn till osäkerheter gällande skillnader i toxikokinetik inom den mänskliga populationen [228]. Eftersom ett LOAEL användes vid beräkningen av TDI lades en ytterligare faktor på 3 x till vilket resulterade i en marginal mellan LOAEL och TDI på ca. 10 x. EU:s expertgrupp tog dock inte hänsyn till möjliga skillnader i människors känslighet för dioxiner och dioxinlika PCB. I tabell 26 illustreras gravida kvinnors kroppsbelastning av total-TEQ i Sverige i förhållande till halter av TCDD i moderdjurens kroppar vid LOAEL och NOAEL.

Medianhalten för perioden 1996-99 av total-TEQ i bröstmjölkproverna var 18 pg TEQ/g fett, högsta halten 39 pg/g fett, och halten vid 95:e percentilen 33 pg/g fett. Detta innebär att medianhalten av total-TEQ i bröstmjolk låg 10-44 gånger lägre än de uppskattade TCDD-halterna hos försöksdjur vid NOAEL och LOAEL (Tabell 26). Total-TEQ halt vid 95:e percentilen och högsta total-TEQ halt låg 6-24 gånger respektive 5-21 gånger lägre än TCDD-halterna hos försöksdjur.

Halterna av total-TEQ i kroppen har sjunkit bland förstföderskor från Uppsala. Om de uppmätta halterna bland förstföderskor provtagna 2002-2004 används för jämförelsen med NOAEL och LOAEL blir marginalerna nästan fördubblade (Tabell 26). Jämförelserna mellan halterna vid LOAEL i djurförsöken och halterna hos gravida 2002-2004 visar dock att kvinnor med högsta halter har en marginal på endast 10 x från halten vid LOAEL. Det är viktigt att komma ihåg att analyser av dioxiner och dioxinlika PCB bland gravida endast har gjorts på ett begränsat antal individer från en region i Sverige. Även om regionala skillnader i kroppsbelastning av dioxiner och dioxinlika PCB sannolikt är små [279], så är det ändå sannolikt kvinnor i barnafödande ålder i Sverige har kroppsbelastningar som ligger mindre än 10 x från halterna vid LOAEL i djurförsöken.

Tabell 26. Kvot mellan uppskattade TCDD-halter i fett vid NOAEL/LOAEL för de känsligaste effekterna av 2,3,7,8-TCDD vid *in utero*-exponering av råttor [280] och uppmätta halter av total-TEQ i fett från bröstmjölk i Livsmedelsverkets undersökningar [67].

Effekt/endpoint	TCDD-halt hos moderdjuret ng/kg fett <sup>1</sup>	Kvot: TCDD-halt i djurstudie / halt total-TEQ i bröstmjölk		
		median	max	95 perc.
<b>1996-1999</b>				
Minskad spermieproduktion och förändrat sexualbeteende hos hanlig avkomma	400 (LOAEL)	22	10	12
Minskad anogenitalt avstånd hos hanlig avkomma	200 (NOAEL)	10	5	6
	800 (LOAEL)	44	21	24
<b>2002-2004<sup>3</sup></b>				
Minskad spermieproduktion och förändrat sexualbeteende hos hanlig avkomma	400 (LOAEL)	31	19	21
Minskad anogenitalt avstånd hos hanlig avkomma	200 (NOAEL)	15	10	11
	800 (LOAEL)	62	38	42

<sup>1</sup>Vid antagande om 10 % fett i kroppen

# Nya föroreningar

## Inledning

I detta dokument har den huvudsakliga tyngdpunkten lagts på risker med dioxiner och PCB, eftersom dessa ämnesgrupper på goda grunder antas vara de som utgör det största potentiella hälsoproblemet. Nedan sammanfattas kunskapen om vissa andra miljöföroreningar som befolkningen i Sverige exponeras för bland annat via livsmedel och för vilka potentiella hälsoeffekter är mer eller mindre okända. Dessa ämnen kan vara relativt nya i miljösammanhang, men också ämnen som använts sedan länge men där nya effekter och distributionsmönster uppmärksammas.

## Perfluorerade ämnen

Under de senaste åren har gruppen perfluorerade ämnen (PFC), och i synnerhet perfluoroktansulfonat (PFOS), kommit att nämnas som en ny och viktig grupp av miljöföroreningar. Ämnesgruppen har ytaktiva egenskaper och har använts bl a i impregneringsmedel av textilier, mm, till exempel Scotch-Guard™. Företaget 3M har nu upphört med tillverkning av PFOS, men andra mindre företag kan tänkas fortsätta med denna produktion. PFOS och andra PFC bryts ned mycket långsamt och kommer att finnas kvar i miljön under lång tid. Utsöndringshastigheten av PFOS är långsam hos djur som exponerats för ämnet. PFOS kan även bildas genom en metabolism från att andra perfluorerade ämnen. Studier har visat att PFC har ökat i miljöprover fram till sent 90-tal [281].

PFOS och andra perfluorerade ämnen har uppmätts i humanprover. I serum- och bröstmjölksprover från förstföderskor från Uppsalaområdet har PFOS och 5-8 andra fluorerade ämnen nyligen identifierats [282]. Halterna av dessa ämnen var generellt betydligt högre i serum än i bröstmjolk (cirka 1 % av serumnivåerna fanns i mjölken), vilket visar att ämnena inte uppvisar samma generella fördelningsmönster som gäller för många andra halogenerade miljöföroreningar, till exempel dioxiner och PCB. En tydlig korrelation mellan bröstmjolk och serum förelåg dock för PFOS och perfluorhexansulfonat (PFHxS). Trots de förhållandevis låga nivåerna av perfluorerade ämnen i bröstmjolk beräknas överföring till spädbarnet, cirka 200 ng per dag, utgöra en avsevärd dos för det lilla barnet vilket gör att en referensdos för riskbedömning är önskvärd [282].

En studie av blodhalter av perfluorerade ämnen hos kvinnliga högkonsumenter av fisk i Sverige antydde att fisk kan vara en exponeringskälla för PFOS [283]. De uppmätta halterna av PFOS och perfluorooktansyra bland kvinnorna stämde väl överens med halter uppmätta hos män och kvinnor från den allmänna befolkningen i Sverige [284].

Toxiciteten av PFOS är relativt hög hos försöksdjur. Toxiska effekter av PFOS sågs både före och efter födseln hos mus och råttor och inkluderade ökad neonatal död, ökad levervikt, tillväxtförändringar samt försenad utveckling [285, 286]. Liknande effekter har även iakttagits vid exponering för perfluorooktansyra (PFOA) [287].

## Myskämnen

Myskämnen används framför allt i parfymer och som dofttillsats bland annat i tvål, schampo, tvättmedel och kosmetikaprodukter. Myskföreningar har på senare år uppmärksammats därför att de har påvisats i fisk och i bröstmjölksprover från Sverige och från många andra länder.

Myskföreningar är idag till allra största delen gjorda på syntetisk väg. De syntetiska myskföreningarna delas in i tre grupper, nitromyskföreningar (NM), samt poly- (PM) och makrocycliska (MM) myskföreningar. De vanligaste NM är myskxylen (MX) och myskketon (MK), och de vanligaste PM är HHCB och AHTN (förkortningar av kemiska beteckningar; populärbeteckningar Galaxolide och Tonalide). MM är en relativt ny grupp som förväntas att på sikt ersätta övriga myskföreningar. Världsproduktionen är 6-8 000 ton/år och cirka 95 % av dessa representeras av MX, MK, HHCB och AHTN. I Sverige är förbrukningen av myskföreningar 4-5 ton/år [288]. I de nordiska länderna har myskföreningar hittats i miljöprover från olika miljöer; halterna av till exempel Galaxolide i reningsverksslam befanns kunna vara upp till 26 mg/kg torrsvikt, och mätbara halter av myskföreningar (främst Celestolide, en PM) har hittats i musslor (Mogensen et al., 2004).

Biotillgängligheten av MX hos människa är låg, och har substansen kommit in i kroppen är halveringstiden beräknad till cirka 70 dagar. Bland livsmedel kan speciellt fisk ha förhöjda halter, men den direkta exponeringen för myskföreningarna (parfymanvändning etc) tros spela en betydande roll för den totala exponeringen för dessa ämnen. Halterna av myskföreningar i bröstmjölks skulle kunna ge höga intag för spädbarn [289]. Mjolk från förstföderskor i Uppsalaregionen undersöktes under åren 1996-2003 med avseende på ett antal myskföreningar. Den högsta medianhalten observerades för HHCB (62 µg/kg mjölkfett). Tidstrenderna för dessa ämnen var ej signifikanta över de aktuella åren,



men de lägsta årsmedianerna sågs mot slutet av tidsperioden för både AHTN och MX [289].

NM och PM har låg akuttoxicitet och inga tecken på genotoxicitet har observerats. MX och MK kan dock inducera metaboliska enzymer (cytokrom P-450) i lever hos mus och råtta. Det finns en tillgänglig cancerstudie, utförd med MX på möss, vilken visar att den totala tumörfrekvensen hos de exponerade djuren var signifikant högre hos exponerade möss jämfört med kontrollmöss (exponering 100 och 200 mg/kg k.v.). Något dos-effektförhållande kunde dock ej observeras [288].

Cancereffekter kan anses vara den allvarligaste effekten av undersökta myskföreningar och ligger till grund för ett föreslaget preliminärt TDI på 50 µg/kg k.v., om en osäkerhetsfaktor på 2 000 har använts [288]. Intag av myskföreningar via fiskkonsumtion leder inte till att TDI överskrids. Intag av myskföreningar via bröstmjolk ger dock ett högre intag än via fiskkonsumtion, men amningsexponeringen är relativt kortvarig. Om dermalt upptag via kosmetikaprodukter medräknas riskerar TDI att överskridas för vuxna både för NM och PM. Brist på data gör dock dessa beräkningar osäkra [289].

## Fenolära ämnen

### Klorfenoler

Bland klorfenolerna är pentaklorfenol (PCP) speciellt framträdande pga den utbredda användningen. PCP började användas på 1930-talet och en mycket stor del (95-98 % i USA) av PCP-produktionen har använts direkt eller indirekt vid impregnering av trä. I Sverige har stora mängder PCP använts i pappersmassa och inom pappersindustrin. I Finland beräknas 1 300 ton/år ha använts i trä- och pappersmassaindustrin under 1980-talet. Ingen produktion av PCP har förekommit inom EU sedan 1992, men PCP har därefter importerats till Europa från Asien och möjligen även från USA. Alla klorfenoler har använts som biocider. Diklorfenol har använts vid bekämpning av knott och mygg, och monoklorfenol har använts i antiseptiska medel på till exempel sjukhus. Användningen av PCP och övriga klorfenoler förbjöds i Sverige 1977 respektive 1978. (Lind och Darnerud, 2000, review)

Intag via födan har angetts som den huvudsakliga exponeringsvägen för klorfenoler för normalbefolkningen. Vissa beräkningar antyder att mer än 95 % av PCP-intaget kommer via livsmedel (Hattemeyer och Frey, 1989), och samma författare anger att frukt, vegetabilier och cerealier skulle vara de huvudsakliga

källorna. I andra studier har dock mejeriprodukter, spannmål och kött särskilt pekats ut [290]. Det finns inga studier som visar att fisk skulle innehålla förhållandevis höga PCP-halter. I en slovakisk studie anges medelintaget av PCP via födan vara 0,32 µg/kg k.v./dag (Veningerova et al., 2000), medan det för svenska konsumenter saknas motsvarande uppgifter. I en studie av svenska förstföderskor analyserades ett antal kongener av PCB, PCB-fenoler samt PCP i blodet under graviditeten [291]. Av alla analyserade substanser hade PCP de högsta halterna i blodet, upp till 3 ng/g serum (färskvikt). Det har visat sig att vissa proteiner i blodet effektivt binder upp detta ämne, vilket leder till förhållandevis höga halter just i blodet.

PCP är den mest akuttoxiska av alla klorfenoler som testats. Den viktigaste akuttoxiska mekanismen är en frikoppling av oxidativ fosforylering. Detta leder till förhöjd kroppstemperatur, kraftiga svettningar, extrem utmattning och vid ännu högre PCP-exponering hjärtstillestånd och död. Vid yrkesmässig exponering för lägre halter märks hudproblem, irriterade slemhinnor, och även neurologiska problem. Immunologiska problem har också observerats. PCP har klassats som en möjlig carcinogen för människan (grupp 2B enl IARC). Det finns också indikationer på att PCP liksom ett antal andra halogenerade fenolära substanser kan ha hormonella effekter. *In vitro*-studier har visat att PCP har en stark kompetitiv effekt på bindning av tyroxin (T4) till transtyretin och albumin, transportörer för T4 i kroppen (van den Berg, 1990). Även andra hormonella system skulle kunna påverkas [189].

Det acceptabla dagliga intaget (ADI) för PCP är 3 µg/kg k.v./dag [292]. Intaget bland befolkningen i Sverige är inte känt, men i den ovan nämnda slovakiska studien rapporterades medelintaget utgöra cirka 10 % av ADI. Om flera olika klorfenoler har en gemensam mekanism för toxicitet, vilket har indikerats i djurförsök (påverkan på tyreoidhormonbalansen), borde dessa substanser adderas vid jämförelsen mellan faktiskt intag och acceptabelt intag om det acceptabla intaget grundas på tyreoidaeffekter.

### **Alkylfenoler**

Alkylfenoler används, i form av alkylfenoletoxylater, huvudsakligen i rengöringsmedel, polish och som emulgeringsmedel. I reningsverken omvandlas etoxylaterna till alkylfenoler som sedan kan hittas i miljön. De tre vanligaste alkylfenolgrupperna är butyl- (BP), oktyl- (OP) och nonylphenol (NP). Inom EU används cirka 73 000 ton NP och cirka 20 000 ton OP per år [293].

Allmänbefolkningen exponeras för OP och NP från födan, främst fisk, och till viss del från dricksvatten. För NP kan även plastfilmer för livsmedelsändamål vara en viktig exponeringskälla. En realistisk bedömning av OP-intaget ger ett intag av

0,01-0,1 ng/kg k.v./dag, medan ett worst-case-intag av OP och NP skulle kunna vara cirka 4 respektive 5 ng/kg k.v./dag [293].

Alkylfenolerna har en låg akuttoxicitet. PO och NP har befunnits ha östrogena egenskaper i flera *in vivo*- och *in vitro*-studier. Den känsligaste effekten av OP är förändringar av spermimotoiliteten hos råttor (LOAEL 20 ng/kg k.v./dag) och en ökad graviditetstid hos gris (LOAEL 0,01 mg/kg k.v./dag) [293]. Baserat på dessa observationer blir säkerhetsnivån för svenska män mellan intagshalter av OP från fisk och halter där effekter uppträder hos hanråttor liten. Råttstudien som detta grundar sig på är dock inte användningsfri och bör upprepas. I råttstudien rapporterades inga effekter på reproduktionen, och risken för skadliga effekter av OP på svenska mäns spermiekvalitet är fortfarande okänd. Kvinnor kommer dock inte att riskera att överskrida TDI enligt ovanstående förutsättningar. Risken för hälsoeffekter pga exponering för NP är mycket låga för båda könen, enligt befintligt underlag [293].

#### **Bromerade/klorerade dibensodioxiner/furaner**

Bromerade dibensodioxiner/furaner (PBDD/F), och även blandade klor/brom-innehållande dioxiner och dibensofuraner, finns i miljön. De kan bildas vid förbränning när bromerade ämnen finns närvarande och kan även bildas som förorening vid syntes av bromerade ämnen, till exempel bromerade flamskyddsmedel (WHO, 1998; review).

Toxiciteten av de är idag litet känd. En genomgång av PBDD/F kom till slutsatsen att visade att de bromerade DD/F-formerna kan ha en liknande toxicitet som deras klorerade motsvarigheter, men att både toxicitetsdata och exponeringsdata idag saknas för att kunna bedöma riskerna för människan [294]. Marginalen mellan icke-effektnivåer hos djur och exponeringsnivåer hos människa är alltså idag okänd.

Halterna av PBDD/DF i den svenska miljön har nyligen uppmärksammats genom att dessa ämnen har analyserats i olika matriser, bl a fisk från svenska vatten [295]. Halterna av PBDD/DF i fiskproverna överskred i många fall de som generellt uppmätts för den klorerade motsvarigheterna, PCDD/DF. Halterna av de bromerade formerna var högst för de lägre bromerade kongenerna. Bromatomen upptar dock en större rymd än kloratomen, och den lägre bromerade formerna skulle därför kunna tänkas binda till Ah-receptorn på ett annat sätt än vad gäller klorerade DD/DF.

### **Nya bromerade ämnen**

Förutom de ämnen som har diskuterats under avsnittet bromerade flamskyddsmedel (PBDE, HBCD, TBBPA samt PBB), används en rad andra bromerade ämnen inom industrin, i många fall också här som flamhämmare.

Bland dessa ämnen kan nämnas:

- Bromerade fenoler (2,4-di-, 2,4,6-tri-). Dessa ämnen har visat sig ha vissa toxiska effekter *in vitro*.
- PBT (pentabromotoluen). Kan bildas från bromstyren.
- Dekabromodifenyletan.
- Bromerade ftalsyraderivat.
- Bis (2,4,6-tribromofenoxy)etan.

För ovanstående ämnen finns nästan inga toxikologiska studier gjorda och exponeringen är okänd. Slutsatser kan därför inte dras om hälsoriskerna för människan.

# Referenser

1. Bignert, A., et al., *Comments concerning the national Swedish contaminant monitoring programme in marine biota, 2006*. 2006.
2. Liem, A.K., P. Furst, and C. Rappe, *Exposure of populations to dioxins and related compounds*. Food Addit Contam, 2000. **17**(4): p. 241-59.
3. Glynn, A.W., et al., *Declining levels of PCB, HCB and p,p'-DDE in adipose tissue from food-producing bovines and swine in Sweden 1994-2004*. 2005, Swedish Environmental Protection Agency: Stockholm, Sweden. p. 1-23.
4. Noren, K. and D. Meironyte, *Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years*. Chemosphere, 2000. **40**(9-11): p. 1111-23.
5. Glynn, A.W., et al., *Revised fish consumption advisory regarding PCBs and dioxins*. 1996, Swedish National Food Administration: Uppsala, Sweden. p. 3-47.
6. Commission, *Setting maximum levels of certain contaminants in foodstuffs*, in *Commission Regulation*. 2001.
7. Atuma, S.S. and M. Aune, *Method for the determination of PCB congeners and chlorinated pesticides in human blood serum*. Bull Environ Contam Toxicol, 1999. **62**(1): p. 8-15.
8. Jensen, S., et al., *A quantitative lipid extraction method for residue analysis of fish involving nonhalogenated solvents*. J Agric Food Chem, 2003. **51**(19): p. 5607-11.
9. Isaac, G., et al., *Total lipid extraction of homogenized and intact lean fish muscles using pressurized fluid extraction and batch extraction techniques*. J Agric Food Chem, 2005. **53**(14): p. 5506-12.
10. Danielsson, C., et al., *Trace analysis of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and WHO polychlorinated biphenyls in food using comprehensive two-dimensional gas chromatography with electron-capture detection*. J Chromatogr A, 2005. **1086**(1-2): p. 61-70.
11. Bignert, A., et al., *Geografisk variation i koncentrationer av dioxiner och PCB i strömming från Bottniska viken och norra egentliga Östersjön*. 2005.
12. Isosaari, P., et al., *Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, biphenyls, naphthalenes and polybrominated diphenyl ethers in the edible fish caught from the Baltic Sea and lakes in Finland*. Environ Pollut, 2006. **141**(2): p. 213-25.
13. Aune, M., et al. *Large differences in dioxin and PCB levels in herring and salmon depending on tissue analysed*. in *Organohalogen Compounds*. 2003. Boston.
14. Vuorinen, P.J., et al. *DIFFERENCES IN PCDD/F CONCENTRATIONS AND PATTERNS IN HERRING (CLUPEA HARENGUS) FROM SOUTHERN AND NORTHERN BALTIC SEA*. in *Dioxin 2004*. 2004. Berlin.
15. Kiviranta, H., et al., *PCDD/Fs and PCBs in Baltic herring during the 1990s*. Chemosphere, 2003. **50**(9): p. 1201-16.
16. Simm, M., et al., *PCDD/Fs in sprat (Sprattus sprattus balticus) from the Gulf of Finland, the Baltic Sea*. Chemosphere, 2006. **65**(9): p. 1570-5.
17. Törnkvist, A., et al. *The importance of specific and clear instructions for sample preparation when analysing organochlorine compounds in fish*. in *Dioxin 2005*. 2005. Toronto.
18. Persson, M.E., et al., *Large variation in lipid content, SigmaPCB and delta(13)C within individual Atlantic salmon (Salmo salar)*. Environ Pollut, 2007. **145**(1): p. 131-7.
19. *Survey of Dioxins and Dioxin-like PCBs in Fish Oil Supplements*. 2002, Food Standards Agency.
20. *Summary of investigation of dioxin, furans and PCBs in farmed salmon, wild salmon, farmed trout and fish oil capsules*. 2002, Food Safety Authority of Ireland.
21. *Test av marine oljer*. 2001, SNT Statens näringsmiddelkontrollmyndigheten.
22. Fernandes, A.R., et al., *Dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) in fish oil dietary supplements: occurrence and human exposure in the UK*. Food Addit Contam, 2006. **23**(9): p. 939-47.
23. Wallin, S., et al., *Dioxins and PCBs in fish oil - a survey of fish oils and fish liver oils on the Swedish market in February 2003*. 2004, National Food Administration.

24. Glynn, A.W., et al., *PCB and chlorinated pesticide concentrations in swine and bovine adipose tissue in Sweden 1991-1997: spatial and temporal trends*. *Sci Total Environ*, 2000. **246**(2-3): p. 195-206.
25. Ankarberg, E., et al., *Dietary intake estimations of persistent organic pollutants (dioxin, PCB, PBDE, chlorinated pesticides and phenolic compounds) based on Swedish market basket data and levels of methyl-mercury in fish*. 2006.
26. Bayen, S., et al., *Effect of cooking on the loss of persistent organic pollutants from salmon*. *J Toxicol Environ Health A*, 2005. **68**(4): p. 253-65.
27. Zabik, M.E., et al., *Pesticide residues, PCBs and PAHs in baked, charbroiled, salt broiled, and smoked Great Lakes trout*. *Food Chem*, 1996. **55**: p. 231-239.
28. Stachiw, N.C., et al., *Tetrachlorodibenzo-p-dioxin residue reduction through cooking/processing of restructured carp fillets*. *J Agric Food Chem*, 1988. **36**: p. 848-852.
29. Zabik, M.E., M.J. Zabik, and H. Humphrey, *Assessment of Contaminants in Five Species of Great Lakes Fish at the Dinner Table*. 1994: Chicago, Illinois.
30. Zabik, M.E. and M.J. Zabik, *Polychlorinated biphenyls, polybrominated biphenyls, and dioxin reduction during processing/cooking food*. *Adv Exp Med Biol*, 1999. **459**: p. 213-31.
31. Johansson, N., et al., *PCB in sealant is influencing the levels in indoor air*. *Organohalogen Compounds*, 2001. **52**: p. 436-440.
32. Johansson, N., et al., *PCB in building sealant is influencing PCB levels in blood of residents*. *Organohalogen Compounds*, 2003. **63**: p. 381-384.
33. Covaci, A., et al., *Hexabromocyclododecanes (HBCDs) in the environment and humans: a review*. *Environ Sci Technol*, 2006. **40**(12): p. 3679-88.
34. Darnerud, P.O., *Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife*. *Environ Int*, 2003. **29**(6): p. 841-53.
35. Enghardt Barbieri, H., M. Pearson, and W. Becker, *Riksmaten-barn 2003. Livsmedel- och näringsintag bland barn i Sverige*. 2006, Uppsala: Livsmedelsverket. 209.
36. Becker, W. and M. Pearson, *Riksmaten 1997-98. Kostvanor och näringsintag i Sverige*. 2002, Avdelningen för Information och Nutrition, Livsmedelsverket: Uppsala. p. 1-199.
37. Ankarberg, E., et al., *Dietary intake estimations of persistent organic pollutants (dioxin, PCB, PBDE, chlorinated pesticides and phenolic compounds) based on Swedish market basket data and levels of methyl-mercury in fish*. 2006, National Food Administration.
38. Concha, G., et al., *Svensk intagsberäkning av dioxiner (PCDD/PCDF), dioxinlika PCBer och metylkvicksilver för barn baserad på aktuella analysdata samt kostundersökningen 2003*, in *Resultatrapport till Naturvårdsverkets Miljöövervakning*. 2006, Livsmedelsverket: Uppsala. p. 1-29.
39. Appelgren, M., *Exponering för organiska miljögifter - intagsberäkningar av PCB och dioxiner via livsmedel hos barn och ungdomar 1-24 år*, in *Examensarbete i toxikologi*. 2002, Karolinska Institutet: Stockholm.
40. Becker, W., *Befolkningens kostvanor och näringsintag i Sverige 1989 - metod och resultatanalys*. 1994, Livsmedelsverket: Uppsala.
41. Ankarberg, E. and K. Petersson Grawé, *Intagsberäkningar för dioxin (PCDD/DF), dioxin-lika PCBer och metylkvicksilver via livsmedel*. *SLV Rapport 25*. 2005, Livsmedelsverket: Uppsala. p. 3-28.
42. Arnemo, M., et al., *Livsmedelstabell. Energivärden och näringämnen 2002*. 2002, Livsmedelsverket: Uppsala. p. 199.
43. Glynn, A.W., et al., *Organiska miljögifter under graviditet och amning - en studie av förstföderskor från Uppsala län - Del 1: Serumnivåer*, in *SLV Rapport 2006:4*. 2006, Livsmedelsverket: Uppsala. p. 5-64.
44. Cnattingius, S., et al., *Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(25): p. 1839-45.
45. Hagmar, L., et al., *Tidstrender för halter av persistenta klororganiska miljögifter hos vuxna svenska män i relation till konsumtion av fet Östersjöfisk*, in *Redovisning från nationell miljöövervakning. Programområde Hälsorelaterad miljöövervakning*. 2004, Naturvårdsverket: Stockholm. p. 1-23.
46. Rylander, L. and L. Hagmar, *Mortality and cancer incidence among women with a high consumption of fatty fish contaminated with persistent organochlorine compounds*. *Scand J Work Environ Health*, 1995. **21**(6): p. 419-26.

47. Helmfrid, I., et al., *Miljögifter i blod hos högkonsumenter av Vätternfisk. Vätternvårdsförbundet, Rapport nr. 74*, in *Vätternvårdsförbundet, Rapport nr. 74*. 2003, Länsstyrelsen: Jönköping. p. 1-39.
48. Ankarberg, E. and K. Petersson Grawé, *Intagsberäkningar av dioxin (PCDD/PCDF), dioxinlika PCBer och metylkvicksilver via livsmedel*. 2005.
49. Svensson, B.G., et al., *Mortality and cancer incidence among Swedish fishermen with a high dietary intake of persistent organochlorine compounds*. Scand J Work Environ Health, 1995. **21**(2): p. 106-15.
50. Glynn, A.W., et al., *Serum concentrations of organochlorines in men: a search for markers of exposure*. Sci Total Environ, 2000. **263**(1-3): p. 197-208.
51. Glynn, A.W., et al., *Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations*. Environ Health Perspect, 2003. **111**(3): p. 349-55.
52. Link, B., et al., *Biomonitoring of persistent organochlorine pesticides, PCDD/PCDFs and dioxin-like PCBs in blood of children from South West Germany (Baden-Wuerttemberg) from 1993 to 2003*. Chemosphere, 2005. **58**(9): p. 1185-201.
53. Dallaire, F., et al., *Acute infections and environmental exposure to organochlorines in Inuit infants from Nunavik*. Environ Health Perspect, 2004. **112**(14): p. 1359-65.
54. Lackmann, G.M., *Neonatal serum p,p'-DDE concentrations in Germany: chronological changes during the past 20 years and proposed tolerance level*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2005. **19**(1): p. 31-5.
55. Lackmann, G.M., K.H. Schaller, and J. Angerer, *Organochlorine compounds in breast-fed vs. bottle-fed infants: preliminary results at six weeks of age*. Sci Total Environ, 2004. **329**(1-3): p. 289-93.
56. Patandin, S., et al., *Plasma polychlorinated biphenyl levels in Dutch preschool children either breast-fed or formula-fed during infancy*. Am J Public Health, 1997. **87**(10): p. 1711-4.
57. Walkowiak, J., et al., *Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood*. Lancet, 2001. **358**(9293): p. 1602-7.
58. Jacobson, J.L. and S.W. Jacobson, *Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero*. N Engl J Med, 1996. **335**(11): p. 783-9.
59. Karmaus, W., et al., *Early childhood determinants of organochlorine concentrations in school-aged children*. Pediatr Res, 2001. **50**(3): p. 331-6.
60. Osius, N., et al., *Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children*. Environ Health Perspect, 1999. **107**(10): p. 843-9.
61. Nawrot, T.S., et al., *Host and environmental determinants of polychlorinated aromatic hydrocarbons in serum of adolescents*. Environ Health Perspect, 2002. **110**(6): p. 583-9.
62. Ayotte, P., et al., *Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study*. Environ Health Perspect, 2003. **111**(9): p. 1253-8.
63. Jacobson, J.L., S.W. Jacobson, and H.E. Humphrey, *Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children*. Neurotoxicol Teratol, 1990. **12**(4): p. 319-26.
64. Patandin, S., et al., *Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: A comparison between breast-feeding, toddler, and long-term exposure*. Environ Health Perspect, 1999. **107**(1): p. 45-51.
65. Kreuzer, P.E., et al., *2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and congeners in infants. A toxicokinetic model of human lifetime body burden by TCDD with special emphasis on its uptake by nutrition*. Arch Toxicol, 1997. **71**(6): p. 383-400.
66. Glynn, A., et al., *Studie av förstföderskor. Organiska miljögifter hos gravida och ammande. Del 1 Serumnivåer*. 2006, National Food Administration: Uppsala. p. 1-62.
67. Lignell, S., et al., *Studie av förstföderskor. Organiska miljögifter hos gravida och ammande. Del 2 Bröstmjölksnivåer samt korrelationer mellan serum- och bröstmjölksnivåer*. 2006, National Food Administration: Uppsala.
68. Vaz, R., S.A. Slorach, and Y. Hofvander, *Organochlorine contaminants in Swedish human milk: studies conducted at the National Food Administration 1981-1990*. Food Addit Contam, 1993. **10**(4): p. 407-18.
69. Atuma, S., et al., *Non-ortho PCB levels in various fish species from the east and west coast of Sweden*. Chemosphere, 1998. **37**(9-12): p. 2451-7.
70. Wicklund-Glynn, A., et al., *Revised fish consumption advisory regarding PCBs and dioxins*. 1996, National Food Administration: Uppsala. p. 1-48.

71. Lignell, S., et al., *Tidstrend 1996-2004. Polyklorerade dibenzo-p-dioxiner (PCDD) och dibenzofuraner (PCDF), polyklorerade bifenyler (PCBer), klorerade bekämpningsmedel i bröstmjolk från förstföderskor i Uppsala*, in *Sakrapport till Naturvårdsverkets Miljöövervakning*. 2006, Naturvårdsverket: Stockholm. p. 1-21.
72. Lignell, S., et al., *Regional differences in levels of persistent organic pollutants in breast milk from primipara women in Uppsala, Göteborg, Lund and Lycksele (Sweden)*. 2005, National Food Administration: Uppsala.
73. Guvenius, D.M., et al., *Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenyls, and pentachlorophenol*. *Environ Health Perspect*, 2003. **111**(9): p. 1235-41.
74. Meironyte, D., K. Noren, and A. Bergman, *Analysis of polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. A time-related trend study, 1972-1997*. *J Toxicol Environ Health A*, 1999. **58**(6): p. 329-41.
75. Rogan, W.J., et al., *Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation*. *Am J Public Health*, 1986. **76**(2): p. 172-7.
76. Atuma, S.S., et al., *Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls and dioxins in human milk from Swedish mothers*. *Food Addit Contam*, 1998. **15**(2): p. 142-50.
77. Rylander, L., et al., *The impact of age, lactation and dietary habits on PCB in plasma in Swedish women*. *Sci Total Environ*, 1997. **207**(1): p. 55-61.
78. Fängström, B., A. Strid, and Å. Bergman, *Temporal trends of brominated flame retardants in milk from Stockholm mothers, 1980-2004*, in *Report to the Swedish Environmental Protection Agency*. 2005, Department of Environmental Chemistry, Stockholm University: Stockholm. p. 9.
79. Hagmar, L., et al., *Plasma concentrations of persistent organochlorines in relation to thyrotropin and thyroid hormone levels in women*. *Int Arch Occup Environ Health*, 2001. **74**(3): p. 184-8.
80. Sjödin, A., et al., *Flame retardant exposure: polybrominated diphenyl ethers in blood from Swedish workers*. *Environ Health Perspect*, 1999. **107**(8): p. 643-8.
81. Hardell, L., et al., *Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer*. *Environ Health Perspect*, 2003. **111**(7): p. 930-4.
82. Wallin, E., et al., *Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and bone mineral density and bone metabolism markers in middle-aged and elderly men and women*. *Osteoporos Int*, 2005. **16**(12): p. 2085-94.
83. Jonsson, B.A., et al., *Inter-population variations in concentrations, determinants of and correlations between 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE): a cross-sectional study of 3161 men and women from Inuit and European populations*. *Environ Health*, 2005. **4**: p. 27.
84. Hagmar, L., et al., *Intra-individual variations and time trends 1991-2001 in human serum levels of PCB, DDE and hexachlorobenzene*. *Chemosphere*, 2006. **64**(9): p. 1507-13.
85. Hagmar, L., A. Axmon, and B. Jönsson, *Tidstrender för serumhalter av persistenta klororganiska miljögifter (POP) hos unga män - Resultat från den första uppföljningsundersökningen år 2004*. *Rapport till Naturvårdsverket*. 2005, Naturvårdsverket: Stockholm. p. 1-15.
86. Wingfors, H., et al., *Identification of markers for PCB exposure in plasma from Swedish construction workers removing old elastic sealants*. *Ann Occup Hyg*, 2006. **50**(1): p. 65-73.
87. Hardell, L., et al., *Case-control study on concentrations of organochlorine compounds and titers of antibodies to Epstein-Barr virus antigens in the etiology of non-Hodgkin lymphoma*. *Leukemia and Lymphoma*, 2001. **42**(4): p. 619-629.
88. Hardell, L., et al., *Adipose tissue concentrations of p,p'-DDE and the risk for endometrial cancer*. *Gynecol Oncol*, 2004. **95**(3): p. 706-11.
89. Hardell, L., et al., *Adipose tissue concentrations of dioxins and dibenzofurans, titers of antibodies to Epstein-Barr virus early antigen and the risk for non-Hodgkin lymphoma*. *Environ Res*, 2001. **87**(2): p. 99-107.
90. Van den Berg, M., et al., *Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife*. *Environ Health Perspect*, 1998. **106**(12): p. 775-92.
91. Meironyte Guvenius, D., A. Bergman, and K. Noren, *Polybrominated diphenyl ethers in Swedish human liver and adipose tissue*. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2001. **40**(4): p. 564-70.



92. Thuresson, K., A. Bergman, and K. Jakobsson, *Occupational exposure to commercial decabromodiphenyl ether in workers manufacturing or handling flame-retarded rubber*. Environ Sci Technol, 2005. **39**(7): p. 1980-6.
93. Sjodin, A., et al., *Influence of the consumption of fatty Baltic Sea fish on plasma levels of halogenated environmental contaminants in Latvian and Swedish men*. Environ Health Perspect, 2000. **108**(11): p. 1035-41.
94. Karlsson, M., et al., *Levels of brominated flame retardants in blood in relation to levels in household air and dust*. Environ Int, 2006.
95. Julander, A., et al., *Polybrominated diphenyl ethers--plasma levels and thyroid status of workers at an electronic recycling facility*. Int Arch Occup Environ Health, 2005. **78**(7): p. 584-92.
96. Guo, Y.L., et al., *Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans*. Int Arch Occup Environ Health, 2004. **77**(3): p. 153-8.
97. Aoki, Y., *Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters--what we have learned from Yusho disease*. Environ Res, 2001. **86**(1): p. 2-11.
98. Bertazzi, P.A., et al., *The Seveso studies on early and long-term effects of dioxin exposure: a review*. Environ Health Perspect, 1998. **106 Suppl 2**: p. 625-33.
99. Baccarelli, A., et al., *Health status and plasma dioxin levels in chloracne cases 20 years after the Seveso, Italy accident*. Br J Dermatol, 2005. **152**(3): p. 459-65.
100. Alaluusua, S., et al., *Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso*. Environ Health Perspect, 2004. **112**(13): p. 1313-8.
101. Rylander, L., et al., *Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight*. Am J Epidemiol, 1998. **147**(5): p. 493-502.
102. Rylander, L., U. Stromberg, and L. Hagmar, *Decreased birthweight among infants born to women with a high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds*. Scand J Work Environ Health, 1995. **21**(5): p. 368-75.
103. Rylander, L., U. Stromberg, and L. Hagmar, *Weight and height at 4 and 7 years of age in children born to mothers with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine pollutants*. Chemosphere, 2006.
104. Alaluusua, S., et al., *Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth*. Environ Toxicol Pharmacol, 1996. **1**: p. 193-197.
105. Swain, W.R., *Effects of organochlorine chemicals on the reproductive outcome of humans who consumed contaminated Great Lakes fish: an epidemiologic consideration*. J Toxicol Environ Health, 1991. **33**(4): p. 587-639.
106. Kimbrough, R.D. and C.A. Krouskas, *Polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins, and dibenzofurans and birth weight and immune and thyroid function in children*. Regul Toxicol Pharmacol, 2001. **34**(1): p. 42-52.
107. Longnecker, M.P. and J. Lynch. *POPs and neurodevelopmental effects in humans: What is the evidence?* in *Dioxin2006*. 2006. Oslo, Norway.
108. Schantz, S.L., J.J. Widholm, and D.C. Rice, *Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children*. Environ Health Perspect, 2003. **111**(3): p. 357-576.
109. Miettinen, H., *The effects of TCDD on the development of teeth and cortical bone in rats: Implications for risk assessment*, in *Department of Environmental Health*. 2006, National Public Health Institute: Kuopio. p. 75 pp.
110. IARC, *Polychlorinated biphenyls*. IARC Summaries and Evaluations, 1987: p. 1-8.
111. EFSA, *Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to the presence of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food*. The EFSA Journal, 2005. **284**: p. 1-137.
112. IARC, *DDT and associated compound*. IARC Summaries and Evaluations, 1991: p. 1-6.
113. IARC, *Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans*. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 69. 1997, Lyon: IARC Press.
114. WHO, *Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls*, in *WHO Food Additive Series:48*. 2002, WHO: Geneva, Switzerland. p. 1-212.

115. Bertazzi, P.A., et al., *Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(11): p. 1031-44.
116. Baccarelli, A., et al., *Handling of dioxin measurement data in the presence of non-detectable values: overview of available methods and their application in the Seveso chloracne study*. Chemosphere, 2005. **60**(7): p. 898-906.
117. Warner, M., et al., *Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study*. Environ Health Perspect, 2002. **110**(7): p. 625-8.
118. Akhtar, F.Z., et al., *Cancer in US Air Force veterans of the Vietnam War*. J Occup Environ Med, 2004. **46**(2): p. 123-36.
119. Laden, F., et al., *1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(10): p. 768-76.
120. Moysich, K.B., et al., *Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and breast cancer risk*. Rev Environ Health, 2002. **17**(4): p. 263-77.
121. Negri, E., et al., *Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and breast cancer: a systematic review of the epidemiological evidence*. Eur J Cancer Prev, 2003. **12**(6): p. 509-16.
122. Rogan, W.J. and A. Chen, *Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT)*. Lancet, 2005. **366**(9487): p. 763-73.
123. Zober, A., P. Messerer, and M.G. Ott, *BASF studies: epidemiological and clinical investigations on dioxin-exposed chemical workers*. Teratog Carcinog Mutagen, 1997. **17**(4-5): p. 249-56.
124. Hooiveld, M., et al., *Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants*. Am J Epidemiol, 1998. **147**(9): p. 891-901.
125. Steenland, K., J. Deddens, and L. Piacitelli, *Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) based on an epidemiologic study*. Am J Epidemiol, 2001. **154**(5): p. 451-8.
126. Henriksen, G.L., et al., *Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand*. Epidemiology, 1997. **8**(3): p. 252-8.
127. Longnecker, M.P. and J.E. Michalek, *Serum dioxin level in relation to diabetes mellitus among Air Force veterans with background levels of exposure*. Epidemiology, 2000. **11**(1): p. 44-8.
128. Kern, P.A., et al., *Insulin sensitivity following agent orange exposure in Vietnam veterans with high blood levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(9): p. 4665-72.
129. Michalek, J.E., N.S. Ketchum, and R.C. Tripathi, *Diabetes mellitus and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin elimination in veterans of Operation Ranch Hand*. J Toxicol Environ Health A, 2003. **66**(3): p. 211-21.
130. Calvert, G.M., et al., *Evaluation of diabetes mellitus, serum glucose, and thyroid function among United States workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. Occup Environ Med, 1999. **56**(4): p. 270-6.
131. Ott, M.G., A. Zober, and C. Germann, *Laboratory results for selected target organs in 138 individuals occupationally exposed to TCDD*. Chemosphere, 1994. **29**(9-11): p. 2423-37.
132. Rylander, L., A. Rignell-Hydbom, and L. Hagmar, *A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes*. Environ Health, 2005. **4**(1): p. 28.
133. Roegner, R.H., et al., *Air Force Health Study, an epidemiological investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Serum dioxin analysis of 1987 examination results*. 1991, National Technical Information Service #AD A-237-516 through AD A-237-524.
134. Martin, J.V., *Lipid abnormalities in workers exposed to dioxin*. Br J Ind Med, 1984. **41**(2): p. 254-6.
135. Calvert, G.M., et al., *Evaluation of cardiovascular outcomes among U.S. workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. Environ Health Perspect, 1998. **106 Suppl 2**: p. 635-43.
136. Mocarelli, P., et al., *Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children. A six-year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy*. Jama, 1986. **256**(19): p. 2687-95.
137. Assennato, G., et al., *Follow-up of subjects who developed chloracne following TCDD exposure at Seveso*. Am J Ind Med, 1989. **16**(2): p. 119-25.
138. Ott, M.G. and A. Zober, *Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident*. Occup Environ Med, 1996. **53**(9): p. 606-12.
139. Flesch-Janys, D., et al., *Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany*. Am J Epidemiol, 1995. **142**(11): p. 1165-75.

140. Steenland, K., et al., *Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(9): p. 779-86.
141. Michalek, J.E., N.S. Ketchum, and F.Z. Akhtar, *Postservice mortality of US Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam: 15-year follow-up*. Am J Epidemiol, 1998. **148**(8): p. 786-92.
142. Ketchum, N.S. and J.E. Michalek, *Postservice mortality of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides during the Vietnam War: 20-year follow-up results*. Mil Med, 2005. **170**(5): p. 406-13.
143. Hoffman, R., *Recent studies of the human immunotoxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*, in *Clinical Immunotoxicology*, D. Newcombe, N. Rose, and J. Bloom, Editors. 1992, Raven Press Ltd: New York. p. 339-347.
144. Jennings, A.M., et al., *Immunological abnormalities 17 years after accidental exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. Br J Ind Med, 1988. **45**(10): p. 701-4.
145. Michalek, J.E., F.Z. Akhtar, and J.L. Kiel, *Serum dioxin, insulin, fasting glucose, and sex hormone-binding globulin in veterans of Operation Ranch Hand*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(5): p. 1540-3.
146. Neubert, R., et al., *Chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. 1. Blood cell receptors in volunteers with moderately increased body burdens*. Life Sci, 1993. **53**(26): p. 1995-2006.
147. Neubert, R., et al., *Chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the human immune system: 3. Plasma immunoglobulins and cytokines of workers with quantified moderately-increased body burdens*. Life Sci, 2000. **66**(22): p. 2123-42.
148. Halperin, W., et al., *Immunological markers among workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. Occup Environ Med, 1998. **55**(11): p. 742-9.
149. Daniel, V., et al., *Associations of blood levels of PCB, HCHS, and HCB with numbers of lymphocyte subpopulations, in vitro lymphocyte response, plasma cytokine levels, and immunoglobulin autoantibodies*. Environ Health Perspect, 2001. **109**(2): p. 173-8.
150. Daniel, V., et al., *Associations of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) 4.4 and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) 4.4 blood levels with plasma IL-4*. Arch Environ Health, 2002. **57**(6): p. 541-7.
151. Jung, D., et al., *Immunologic findings in workers formerly exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and its congeners*. Environ Health Perspect, 1998. **106 Suppl 2**: p. 689-95.
152. Neubert, R., et al., *Chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. 2. In vitro proliferation of lymphocytes from workers with quantified moderately-increased body burdens*. Life Sci, 1995. **56**(6): p. 421-36.
153. Signorini, S., et al., *Environmental exposure to dioxin: the Seveso experience*. Andrologia, 2000. **32**(4-5): p. 263-70.
154. Baccarelli, A., et al., *Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies*. Environ Health Perspect, 2002. **110**(12): p. 1169-73.
155. Svensson, B.G., et al., *Parameters of immunological competence in subjects with high consumption of fish contaminated with persistent organochlorine compounds*. Int Arch Occup Environ Health, 1994. **65**(6): p. 351-8.
156. Hagmar, L., et al., *High consumption of fatty fish from the Baltic Sea is associated with changes in human lymphocyte subset levels*. Toxicol Lett, 1995. **77**(1-3): p. 335-42.
157. Van Den Heuvel, R.L., et al., *Immunologic biomarkers in relation to exposure markers of PCBs and dioxins in Flemish adolescents (Belgium)*. Environ Health Perspect, 2002. **110**(6): p. 595-600.
158. Vine, M.F., et al., *Plasma 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) levels and immune response*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(1): p. 53-63.
159. Cooper, G.S., et al., *Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina*. Environ Health Perspect, 2004. **112**(10): p. 1080-4.
160. Alveblom, A.K., et al., *Incidence of hospitalized osteoporotic fractures in cohorts with high dietary intake of persistent organochlorine compounds*. Int Arch Occup Environ Health, 2003. **76**(3): p. 246-8.
161. Wallin, E., L. Rylander, and L. Hagmar, *Exposure to persistent organochlorine compounds through fish consumption and the incidence of osteoporotic fractures*. Scand J Work Environ Health, 2004. **30**(1): p. 30-5.

162. Glynn, A.W., et al., *Organochlorines and bone mineral density in Swedish men from the general population*. *Osteoporos Int*, 2000. **11**(12): p. 1036-42.
163. Beard, J., et al., *1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethane (DDT) and reduced bone mineral density*. *Arch Environ Health*, 2000. **55**(3): p. 177-80.
164. Bohannon, A.D., et al., *Exposure to 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDT) in relation to bone mineral density and rate of bone loss in menopausal women*. *Arch Environ Health*, 2000. **55**(6): p. 386-91.
165. Warner, M., et al., *Serum dioxin concentrations and age at menarche*. *Environ Health Perspect*, 2004. **112**(13): p. 1289-92.
166. Eskenazi, B., et al., *Serum dioxin concentrations and age at menopause*. *Environ Health Perspect*, 2005. **113**(7): p. 858-62.
167. Axmon, A., *Menarche in women with high exposure to persistent organochlorine pollutants in utero and during childhood*. *Environ Res*, 2006. **102**(1): p. 77-82.
168. Eskenazi, B., et al., *Serum dioxin concentrations and menstrual cycle characteristics*. *Am J Epidemiol*, 2002. **156**(4): p. 383-92.
169. Wang, S.L., et al., *Body burdens of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls and their relations to estrogen metabolism in pregnant women*. *Environ Health Perspect*, 2006. **114**(5): p. 740-5.
170. Windham, G.C., et al., *Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function*. *Epidemiology*, 2005. **16**(2): p. 182-90.
171. Hagmar, L., et al., *Plasma levels of persistent organohalogen and hormone levels in adult male humans*. *Arch Environ Health*, 2001. **56**(2): p. 138-43.
172. Rylander, L., et al., *Associations between CB-153 and p,p'-DDE and hormone levels in serum in middle-aged and elderly men*. *Chemosphere*, 2006. **65**(3): p. 375-81.
173. Rignell-Hydbom, A., et al., *Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function*. *Hum Reprod*, 2004. **19**(9): p. 2066-75.
174. Giwercman, A.H., et al., *Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of inuit and three European cohorts*. *Environ Health Perspect*, 2006. **114**(9): p. 1348-53.
175. Axmon, A., et al., *Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to time to pregnancy*. *J Toxicol Environ Health A*, 2001. **64**(6): p. 485-98.
176. Axmon, A., et al., *Polychlorinated biphenyls in serum and time to pregnancy*. *Environ Res*, 2004. **96**(2): p. 186-95.
177. Axmon, A., et al., *Time to pregnancy as a function of male and female serum concentrations of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE)*. *Hum Reprod*, 2006. **21**(3): p. 657-65.
178. Axmon, A. and A. Rignell-Hydbom, *Estimations of past male and female serum concentrations of biomarkers of persistent organochlorine pollutants and their impact on fecundability estimates*. *Environ Res*, 2006. **101**(3): p. 387-94.
179. Toft, G., et al., *Fertility in four regions spanning large contrasts in serum levels of widespread persistent organochlorines: a cross-sectional study*. *Environ Health*, 2005. **4**: p. 26.
180. Law, D.C., et al., *Maternal serum levels of polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and time to pregnancy*. *Am J Epidemiol*, 2005. **162**(6): p. 523-32.
181. Cohn, B.A., et al., *DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters*. *Lancet*, 2003. **361**(9376): p. 2205-6.
182. Eskenazi, B., et al., *Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy*. *Environ Health Perspect*, 2003. **111**(7): p. 947-53.
183. Schnorr, T.M., et al., *Spontaneous abortion, sex ratio, and paternal occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. *Environ Health Perspect*, 2001. **109**(11): p. 1127-32.
184. Wolfe, W.H., et al., *Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among veterans of Operation Ranch Hand*. *Epidemiology*, 1995. **6**(1): p. 17-22.
185. Salazar-Garcia, F., et al., *Reproductive effects of occupational DDT exposure among male malaria control workers*. *Environ Health Perspect*, 2004. **112**(5): p. 542-7.
186. Rylander, L. and L. Hagmar, *No evidence for congenital malformations or prenatal death in infants born to women with a high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorines*. *Int Arch Occup Environ Health*, 1999. **72**(2): p. 121-4.

187. Axmon, A., et al., *Miscarriages and stillbirths in women with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds*. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000. **73**(3): p. 204-8.
188. Khanjani, N. and M.R. Sim, *Maternal contamination with dichlorodiphenyltrichloroethane and reproductive outcomes in an Australian population*. *Environ Res*, 2006. **101**(3): p. 373-9.
189. Gerhard, I., et al., *Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages*. *Environ Health Perspect*, 1998. **106**(10): p. 675-81.
190. Sugiura-Ogasawara, M., et al., *PCBs, hexachlorobenzene and DDE are not associated with recurrent miscarriage*. *Am J Reprod Immunol*, 2003. **50**(6): p. 485-9.
191. Longnecker, M.P., et al., *Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies*. *Environ Res*, 2005. **97**(2): p. 127-33.
192. Venners, S.A., et al., *Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy*. *Am J Epidemiol*, 2005. **162**(8): p. 709-16.
193. Mocarelli, P., et al., *Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring*. *Lancet*, 2000. **355**(9218): p. 1858-63.
194. del Rio Gomez, I., et al., *Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls*. *Lancet*, 2002. **360**(9327): p. 143-4.
195. Moshhammer, H. and M. Neuberger, *Sex ratio in the children of the Austrian chloracne cohort*. *Lancet*, 2000. **356**(9237): p. 1271-2.
196. Ryan, J.J., Z. Amirova, and G. Carrier, *Sex ratios of children of Russian pesticide producers exposed to dioxin*. *Environ Health Perspect*, 2002. **110**(11): p. A699-701.
197. Tiido, T., et al., *Exposure to persistent organochlorine pollutants associates with human sperm Y:X chromosome ratio*. *Hum Reprod*, 2005. **20**(7): p. 1903-9.
198. Tiido, T., et al., *Impact of PCB and p,p'-DDE contaminants on human sperm Y:X chromosome ratio: studies in three European populations and the Inuit population in Greenland*. *Environ Health Perspect*, 2006. **114**(5): p. 718-24.
199. Eskenazi, B., et al., *Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy*. *Environ Health Perspect*, 2002. **110**(7): p. 629-34.
200. Porpora, M.G., et al., *Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis*. *Chemosphere*, 2006. **63**(8): p. 1361-7.
201. Heilier, J.F., et al., *Increased dioxin-like compounds in the serum of women with peritoneal endometriosis and deep endometriotic (adenomyotic) nodules*. *Fertil Steril*, 2005. **84**(2): p. 305-12.
202. Tsukino, H., et al., *Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women*. *Environ Res*, 2005. **99**(1): p. 118-25.
203. Louis, G.M., et al., *Environmental PCB exposure and risk of endometriosis*. *Hum Reprod*, 2005. **20**(1): p. 279-85.
204. Fierens, S., et al., *Dioxin/polychlorinated biphenyl body burden, diabetes and endometriosis: findings in a population-based study in Belgium*. *Biomarkers*, 2003. **8**(6): p. 529-34.
205. Blanck, H.M., et al., *Time to menopause in relation to PBBs, PCBs, and smoking*. *Maturitas*, 2004. **49**(2): p. 97-106.
206. Cooper, G.S., et al., *Organochlorine exposure and age at natural menopause*. *Epidemiology*, 2002. **13**(6): p. 729-33.
207. Akkina, J., et al., *Age at natural menopause and exposure to organochlorine pesticides in Hispanic women*. *J Toxicol Environ Health A*, 2004. **67**(18): p. 1407-22.
208. Rignell-Hydbom, A., et al., *Exposure to PCBs and p,p'-DDE and human sperm chromatin integrity*. *Environ Health Perspect*, 2005. **113**(2): p. 175-9.
209. Spano, M., et al., *Exposure to PCB and p, p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity*. *Hum Reprod*, 2005. **20**(12): p. 3488-99.
210. Rignell-Hydbom, A., et al., *Exposure to persistent organochlorine pollutants and seminal levels of markers of epididymal and accessory sex gland functions in Swedish men*. *Hum Reprod*, 2005. **20**(7): p. 1910-4.
211. Elzanaty, S., et al., *Association between exposure to persistent organohalogen pollutants and epididymal and accessory sex gland function: Multicentre study in Inuit and European populations*. *Reprod Toxicol*, 2006. **22**(4): p. 765-73.
212. Richthoff, J., et al., *Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population*. *Environ Health Perspect*, 2003. **111**(4): p. 409-13.

213. Mol, N.M., et al., *Spermaturia and serum hormone concentrations at the age of puberty in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls*. Eur J Endocrinol, 2002. **146**(3): p. 357-63.
214. Hauser, R., et al., *Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility*. Environ Health Perspect, 2005. **113**(4): p. 425-30.
215. De Jager, C., et al., *Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study*. J Androl, 2006. **27**(1): p. 16-27.
216. Suskind, R.R. and V.S. Hertzberg, *Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants*. Jama, 1984. **251**(18): p. 2372-80.
217. Zober, A., M.G. Ott, and P. Messerer, *Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident*. Occup Environ Med, 1994. **51**(7): p. 479-86.
218. Pavuk, M., et al., *Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) levels and thyroid function in Air Force veterans of the Vietnam War*. Ann Epidemiol, 2003. **13**(5): p. 335-43.
219. Triebig, G., et al., *Effects of dioxins and furans on liver enzymes, lipid parameters, and thyroid hormones in former thermal metal recycling workers*. Environ Health Perspect, 1998. **106 Suppl 2**: p. 697-700.
220. Nagayama, J., et al., *Effects of contamination level of dioxins and related chemicals on thyroid hormone and immune response systems in patients with "Yusho"*. Chemosphere, 2001. **43**(4-7): p. 1005-10.
221. Johnson, E., et al., *Serum hormone levels in humans with low serum concentrations of 2,3,7,8-TCDD*. Toxicol Ind Health, 2001. **17**(4): p. 105-12.
222. Persky, V., et al., *The effects of PCB exposure and fish consumption on endogenous hormones*. Environ Health Perspect, 2001. **109**(12): p. 1275-83.
223. Hagmar, L., *Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review*. Thyroid, 2003. **13**(11): p. 1021-8.
224. IPCS, *Brominated diphenyl ethers*. Environmental Health Criteria, 1994. **162**: p. 3-347.
225. Hoque, A., et al., *Cancer among a Michigan cohort exposed to polybrominated biphenyls in 1973*. Epidemiology, 1998. **9**(4): p. 373-8.
226. Bahn, A.K., et al., *Hypothyroidism in workers exposed to polybrominated biphenyls*. N Engl J Med, 1980. **302**(1): p. 31-3.
227. SCF, *Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food*, in *Opinion of the SCF*. 2000, European Commission: Brussels, Belgium. p. 2-140.
228. SCF, *Opinion of the Scientific Committee on Food on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food*. 2001: Brussels. p. 29.
229. JECFA, *Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls*, in *WHO Food Additive Series:48*. 2002, WHO: Geneva, Switzerland. p. 1-212.
230. WHO, *Consultation on assessment of the health risks of dioxins; re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI)*. Food Addit Contam, 2000. **17**(4): p. 223-369.
231. Hanberg, A., et al., *Health risk assessment of food-borne polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and dioxin-like biphenyls exposure during child- and adulthood*. SLV Rapport, 2007.
232. JMPR, *Pesticide residues in food 2000: DDT*. <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr03.htm>, 2000.
233. Pijnenburg, A.M., et al., *Polybrominated biphenyl and diphenylether flame retardants: analysis, toxicity, and environmental occurrence*. Rev Environ Contam Toxicol, 1995. **141**: p. 1-26.
234. Darnerud, P.O., et al., *Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology*. Environ Health Perspect, 2001. **109 Suppl 1**: p. 49-68.
235. de Wit, C.A., *An overview of brominated flame retardants in the environment*. Chemosphere, 2002. **46**(5): p. 583-624.
236. McDonald, T.A., *A perspective on the potential health risks of PBDEs*. Chemosphere, 2002. **46**(5): p. 745-55.
237. Sjodin, A., D.G. Patterson, Jr., and A. Bergman, *A review on human exposure to brominated flame retardants--particularly polybrominated diphenyl ethers*. Environ Int, 2003. **29**(6): p. 829-39.
238. Eriksson, P., E. Jakobsson, and A. Fredriksson, *Brominated flame retardants: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment?* Environ Health Perspect, 2001. **109**(9): p. 903-8.

239. Branchi, I., E. Alleva, and L.G. Costa, *Effects of perinatal exposure to a polybrominated diphenyl ether (PBDE 99) on mouse neurobehavioural development*. Neurotoxicology, 2002. **23**(3): p. 375-84.
240. Kuriyama, S. and I. Chahoud, *Maternal exposure to low dose 2,2',4,4',5-pentabromo diphenyl ether (PBDE 99) impairs male reproductive performance in adult rat offspring*. Organohalogen Compounds, 2003. **61**: p. 92-95.
241. Kuriyama, S.N. and I. Chahoud, *Hyperactivity in rat offspring after in utero exposure to a low dose of 2,2',4,4',5-penta-BDE (PBDE 99)*. Reproductive Toxicology, 2003. **17**( 496-497).
242. Chahoud, I., et al., *EROD, UDPGT activity and thyroid hormone level after in utero exposure to a low dose of 2,2',4,4',5-penta-BDE (PBDE 99) in rat offspring*. Toxicology Letters, 2003. **144 (Suppl 1)**: p. 175.
243. Talsness, C.E., et al., *Ultrastructural changes in the ovaries of adult offspring following a single maternal exposure to low dose 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether*. Organohalogen Compounds, 2003. **61**: p. 88-91.
244. Kuriyama, S.N. and I. Chahoud, *In utero exposure to low-dose 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 118) impairs male fertility and alters neurobehavior in rat offspring*. Toxicology, 2004. **202**(3): p. 185-97.
245. Kuriyama, S.N., et al., *Developmental exposure to low dose PBDE 99: effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring*. Environ Health Perspect, 2005. **113**(2): p. 149-54.
246. Kuriyama, S.N., C.E. Talsness, and I. Chahoud, *Sex-dependent behavioural changes in rat offspring after in utero administration of a single low dose PBDE 47*. Organohalogen Compounds, 2004. **66**: p. 3893-3900.
247. Andrade, A.J.M., et al., *Effects of developmental low dose PBDE 47 exposure on thyroid hormone status and serum concentrations of FSH and inhibin B in male rats*. Organohalogen Compounds, 2004. **66**: p. 3907-3912.
248. Kuriyama, S.N., et al., *Thyroid hormone levels and hepatic enzyme activity in lactating dams after gestational exposure to low dose PBDE 47*. Organohalogen Compounds, 2004. **66**: p. 3901-3906.
249. Lilienthal, H., et al., *Effects of developmental exposure to 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (PBDE-99) on sex steroids, sexual development, and sexually dimorphic behavior in rats*. Environ Health Perspect, 2006. **114**(2): p. 194-201.
250. Lind, Y., et al., *Exposure to organohalogenes 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]*. 2002, National Food Administration: Uppsala, Sweden. p. 1-103.
251. Chengelis, C.P., *A 28-day repeated dose oral toxicity study of HBCD in rats*. 1997, WIL Research Laboratories, Inc.: Ashland, Ohio, USA. p. 926 pp.
252. Chengelis, C.P., *A 90-day oral (gavage) toxicity study of HBCD in rats*. 2001, Wil Reserach Laboratories, Inc.: Ashland, Ohio, USA. p. 1527 pp.
253. Zeller, H. and P. Kirsch, *Hexabromocyclododecane: 28-day feeding trials with rats*. 1969, BASF: Germany.
254. Zeller, H. and P. Kirsch, *Hexabromocyclododecane: 90-day feeding trials with rats*. 1970, BASF: Germany.
255. KEMI, *Risk assessment - hexabromocyclododecane (CAS-no. 25637-99-4; EINECS-No. 247-148-4)*, in *Draft 9 Oct. 2002*. 2002, National Chemicals Inspectorate, Sweden: Stockholm, Sweden.
256. Eriksson, P., et al., *A comparison of developmental neurotoxic effects of hexabromocyclododecan, 2,2',4,4',5,5'-hexabromodiphenyl ether (PBDE 153) and 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB 153)*. Organohalogen Compounds, 2002. **57**: p. 389-390.
257. van der Ven, L.T., et al., *A 28-day oral dose toxicity study enhanced to detect endocrine effects of hexabromocyclododecane in Wistar rats*. Toxicol Sci, 2006. **94**(2): p. 281-92.
258. Lilienthal, H., *HBCD*. 2006: Uppsala. p. Oral presentation of HBCD data at BFR meeting in Uppsala, April 25-26, 2006.
259. de Wit, C.A., M. Alaei, and D.C. Muir, *Levels and trends of brominated flame retardants in the Arctic*. Chemosphere, 2006. **64**(2): p. 209-33.
260. Morris, S., et al., *Distribution and fate of HBCD and TBBPA brominated flame retardants in North Sea estuaries and aquatic food webs*. Environ Sci Technol, 2004. **38**(21): p. 5497-504.
261. Frydrych, B. and J.A. Szymanska, *Nephrotoxicity of tetrabromobisphenol A in rats after repeated exposure*. Bromat. Chem. Toksykol, 2001. **34**: p. 1-5.

262. Fukuda, N., et al., *Unexpected nephrotoxicity induced by tetrabromobisphenol A in newborn rats*. Toxicol Lett, 2004. **150**(2): p. 145-55.
263. Kitamura, S., et al., *Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds*. Toxicol Sci, 2005. **84**(2): p. 249-59.
264. Meerts, I.A., et al., *In vitro estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PDBEs, and polybrominated bisphenol A compounds*. Environ Health Perspect, 2001. **109**(4): p. 399-407.
265. Lilienthal, H., *TBBPA*. 2006: Uppsala, Sweden. p. Oral presentation of TBBPA data at BFR meeting in Uppsala, April 25-26, 2006.
266. Grandjean, P., et al., *Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants*. Neurotoxicol Teratol, 2001. **23**(4): p. 305-17.
267. Grandjean, P., et al., *Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury*. Neurotoxicol Teratol, 1997. **19**(6): p. 417-28.
268. Darvill, T., et al., *Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence*. Neurotoxicology, 2000. **21**(6): p. 1029-38.
269. Longnecker, M.P., et al., *Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment*. Environ Health Perspect, 2003. **111**(1): p. 65-70.
270. Roegge, C.S. and S.L. Schantz, *Motor function following developmental exposure to PCBs and/or MEHG*. Neurotoxicol Teratol, 2006. **28**(2): p. 260-77.
271. Tanimura, T., M. Ema, and T. Kihara, *Effects of combined treatment with methylmercury and polychlorinated biphenyls (PCBs) on the development of mouse offspring*, in *Advances in the study of birth defects, Neural and Behavioural Teratology*, T.V.N. Persaud, Editor. 1980: Baltimore. p. 163-198.
272. Roegge, C.S., et al., *Motor impairment in rats exposed to PCBs and methylmercury during early development*. Toxicol Sci, 2004. **77**(2): p. 315-24.
273. Fischer, C., A. Fredriksson, and P. Eriksson. *PCBs (PCB 153 and PCB 126) and PBDE (PBDE 99) can interact with methylmercury in enhancing developmental neurotoxic effects*. in *Dioxin 2006*. 2006. Oslo.
274. Bemis, J.C. and R.F. Seegal, *Polychlorinated biphenyls and methylmercury act synergistically to reduce rat brain dopamine content in vitro*. Environ Health Perspect, 1999. **107**(11): p. 879-85.
275. Bemis, J.C. and R.F. Seegal, *Polychlorinated biphenyls and methylmercury alter intracellular calcium concentrations in rat cerebellar granule cells*. Neurotoxicology, 2000. **21**(6): p. 1123-34.
276. Johansson, C., et al., *Cell death mechanisms in AtT20 pituitary cells exposed to polychlorinated biphenyls (PCB 126 and PCB 153) and methylmercury*. Toxicol Lett, 2006. **167**(3): p. 183-90.
277. JMPR, *Pesticide residues in food - 2002*, in *Report from the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. FAO Plant Production and Protection Paper*. 2002, WHO: Geneva. p. in press.
278. Darnerud, P.O., et al., *Dietary intake estimations of organohalogen contaminants (dioxins, PCB, PBDE and chlorinated pesticides, e.g. DDT) based on Swedish market basket data*. Food Chem Toxicol, 2006. **44**(9): p. 1597-606.
279. Lignell, S., et al., *Regional differences in levels of persistent organic pollutants in breast milk from primipara women in Uppsala, Göteborg, Lund and Lycksele (Sweden)*, in *Sakrapport till Naturvårdsverkets Miljöövervakning*. 2005, The Swedish Environmental Protection Agency: Stockholm, Sweden. p. 1-18.
280. European Commission, H.a.c.p.d., *Opinion of the Scientific committee on food on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food*. 2001: Brussels, Belgium.
281. Olsen, G.W., et al., *Historical comparison of perfluorooctanesulfonate, perfluorooctanoate, and other fluorochemicals in human blood*. Environ Health Perspect, 2005. **113**(5): p. 539-45.
282. Karrman, A., et al., *Exposure of perfluorinated chemicals through lactation: levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden*. Environ Health Perspect, 2007. **115**(2): p. 226-30.
283. Berglund, M., et al., *Exponering för perfluorerade ämnen hos kvinnor med högt fiskintag*. Sakrapport till Naturvårdsverkets hälsorelaterade miljöövervakning, 2004(Kontrakt nr 2150307): p. 1-9.
284. Kärman, A., et al., *Perfluoroalkylated compounds in whole blood and plasma from the Swedish population*. Sakrapport till Naturvårdsverkets hälsorelaterade miljöövervakning, 2004. **Kontraksnummer 215 0213**: p. 1-16.



285. Lau, C., et al., *Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation*. Toxicol Sci, 2003. **74**(2): p. 382-92.
286. Thibodeaux, J.R., et al., *Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: maternal and prenatal evaluations*. Toxicol Sci, 2003. **74**(2): p. 369-81.
287. Lau, C., J.L. Butenhoff, and J.M. Rogers, *The developmental toxicity of perfluoroalkyl acids and their derivatives*. Toxicol Appl Pharmacol, 2004. **198**(2): p. 231-41.
288. Nylander, A., *Syntetiska myskföreningar. En riskbedömning*, in *Projektrapport från utbildningen i Ekotoxikologi*. 2001, Ekotoxikologiska avdelningen, Uppsala universitet: Uppsala. p. 3-63.
289. Lignell, S., et al., *Kompletterande mätningar av syntetiska myskföreningar I bröstmjök från förstföderskor I Uppsala, 1996-2003*, in *Slutrapport till Naturvårdsverkets Miljöövervakning*. 2004, Livsmedelsverket: Uppsala. p. 12 pp.
290. Coad, S. and R.C. Newhook, *PCP exposure for the Canadian general population: a multimedia analysis*. J Expo Anal Environ Epidemiol, 1992. **2**(4): p. 391-413.
291. Larsdotter, M., et al., *Serumnivåer av pentaklorfenol, polyklorerade bifenyler och hydroxylerade metaboliter av PCB under graviditet och amning*, in *Sakrapport till Naturvårdsverkets Miljöövervakning*. 2004, Livsmedelsverket: Uppsala, Sverige.
292. WHO, *Pentachlorophenol. Environmental Health Criteria no. 71*. 1987, ICPS, WHO: Geneva. p. 1-280.
293. Jonsson, B., *Risk assessment on butylphenol, octylphenol and nonylphenol, and estimated human exposure of alkylphenols from Swedish fish*, in *Department of Physiology and Developmental Biology, Environmental Toxicology*. 2006, Uppsala universitet: Uppsala.
294. Birnbaum, L.S., D.F. Staskal, and J.J. Diliberto, *Health effects of polybrominated dibenzo-p-dioxins (PBDDs) and dibenzofurans (PBDFs)*. Environ Int, 2003. **29**(6): p. 855-60.
295. Haglund, P., *Presentation vid ITM, Stockholms universitet*. 2006: Stockholm.
296. Vartiainen, T., et al., *Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the mother*. Environ Health Perspect, 1998. **106**(2): p. 61-6.
297. Alaluusua, S., et al., *Developing teeth as biomarker of dioxin exposure*. Lancet, 1999. **353**(9148): p. 206.
298. Koopman-Esseboom, C., et al., *PCB and dioxin levels in plasma and human milk of 418 dutch women and their infants. Predictive value of PCB congener levels in maternal plasma for fetal and infant's exposure to PCBs and dioxins*. Chemosphere, 1994. **28**(9): p. 1721-32.
299. Ilsen, A., et al., *Signs of enhanced neuromotor maturation in children due to perinatal load with background levels of dioxins. Follow-up until age 2 years and 7 months*. Chemosphere, 1996. **33**(7): p. 1317-26.
300. Karmaus, W., et al., *Childhood growth and exposure to dichlorodiphenyl dichloroethene and polychlorinated biphenyls*. J Pediatr, 2002. **140**(1): p. 33-9.
301. Weisskopf, M.G., et al., *Maternal exposure to Great Lakes sport-caught fish and dichlorodiphenyl dichloroethylene, but not polychlorinated biphenyls, is associated with reduced birth weight*. Environ Res, 2005. **97**(2): p. 149-62.
302. Lonky, E., et al., *Neonatal behavioral assessment scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmentally contaminated Lake Ontario fish*. Internat. Assoc. Great Lakes Res., 1996. **22**(2): p. 198-212.
303. Ribas-Fito, N., et al., *Prenatal exposure to 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE) in relation to child growth*. Int J Epidemiol, 2006. **35**(4): p. 853-8.
304. Dewailly, E., et al., *Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines*. Environ Health Perspect, 2000. **108**(3): p. 205-11.
305. Dar, E., et al., *Fish consumption and reproductive outcomes in Green Bay, Wisconsin*. Environ Res, 1992. **59**(1): p. 189-201.
306. Hertz-Picciotto, I., et al., *In utero polychlorinated biphenyl exposures in relation to fetal and early childhood growth*. Epidemiology, 2005. **16**(5): p. 648-56.
307. Tajimi, M., et al., *Relationship of PCDD/F and Co-PCB concentrations in breast milk with infant birthweights in Tokyo, Japan*. Chemosphere, 2005. **61**(3): p. 383-8.
308. Ribas-Fito, N., et al., *Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth*. Pediatr Res, 2002. **52**(2): p. 163-7.
309. Karmaus, W. and X. Zhu, *Maternal concentration of polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethylene and birth weight in Michigan fish eaters: a cohort study*. Environ Health, 2004. **3**(1): p. 1.

310. Koopman-Esseboom, C., et al., *Dioxin and PCB levels in blood and human milk in relation to living areas in The Netherlands*. Chemosphere, 1994. **29**(9-11): p. 2327-38.
311. Patandin, S., et al., *Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children*. *Pediatr Res*, 1998. **44**(4): p. 538-45.
312. Huisman, M., et al., *Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development*. *Early Hum Dev*, 1995. **41**(2): p. 111-27.
313. Koopman-Esseboom, C., et al., *Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development*. *Pediatrics*, 1996. **97**(5): p. 700-6.
314. Huisman, M., et al., *Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins*. *Early Hum Dev*, 1995. **43**(2): p. 165-76.
315. Lanting, C.I., et al., *Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins*. *Early Hum Dev*, 1998. **50**(3): p. 283-92.
316. Lanting, C.I., et al., *Breastfeeding and neurological outcome at 42 months*. *Acta Paediatr*, 1998. **87**(12): p. 1224-9.
317. Patandin, S., et al., *Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age*. *J Pediatr*, 1999. **134**(1): p. 33-41.
318. Vreugdenhil, H.J., et al., *Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age*. *J Pediatr*, 2002. **140**(1): p. 48-56.
319. Vreugdenhil, H.J., et al., *Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age*. *Neuropsychology*, 2004. **18**(1): p. 185-93.
320. Vreugdenhil, H.J., et al., *Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and breastfeeding: opposing effects on auditory P300 latencies in 9-year-old Dutch children*. *Dev Med Child Neurol*, 2004. **46**(6): p. 398-405.
321. Koopman-Esseboom, C., et al., *Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants*. *Pediatr Res*, 1994. **36**(4): p. 468-73.
322. Weisglas-Kuperus, N., et al., *Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants*. *Pediatr Res*, 1995. **38**(3): p. 404-10.
323. Weisglas-Kuperus, N., et al., *Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children*. *Environ Health Perspect*, 2000. **108**(12): p. 1203-7.
324. Weisglas-Kuperus, N., H.J. Vreugdenhil, and P.G. Mulder, *Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children*. *Toxicol Lett*, 2004. **149**(1-3): p. 281-5.
325. Pluim, H.J., et al., *Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations*. *Environ Health Perspect*, 1993. **101**(6): p. 504-8.
326. Pluim, H.J., et al., *Clinical laboratory manifestations of exposure to background levels of dioxins in the perinatal period*. *Acta Paediatr*, 1994. **83**(6): p. 583-7.
327. Pluim, H.J., et al., *Missing effects of background dioxin exposure on development of breast-fed infants during the first half year of life*. *Chemosphere*, 1996. **33**(7): p. 1307-15.
328. Pluim, H.J., et al., *Effects of dioxins on thyroid function in newborn babies*. *Lancet*, 1992. **339**(8804): p. 1303.
329. Pluim, H.J., et al., *Dioxins and vitamin K status of the newborn*. *J Environ. Sci. Health*, 1994. **A29**(4): p. 793-802.
330. ten Tusscher, G.W., et al., *Persistent hematologic and immunologic disturbances in 8-year-old Dutch children associated with perinatal dioxin exposure*. *Environ Health Perspect*, 2003. **111**(12): p. 1519-23.
331. Steuerwald, U., et al., *Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function*. *J Pediatr*, 2000. **136**(5): p. 599-605.
332. Dallaire, F., et al., *Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on incidence of acute respiratory infections in preschool Inuit children*. *Environ Health Perspect*, 2006. **114**(8): p. 1301-5.
333. Despres, C., et al., *Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg*. *Neurotoxicol Teratol*, 2005. **27**(2): p. 245-57.
334. Ribas-Fito, N., et al., *In Utero Exposure to Background Concentrations of DDT and Cognitive Functioning among Preschoolers*. *Am J Epidemiol*, 2006. **164**(10): p. 955-62.

335. Winneke, G., et al., *Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children*. Toxicol Lett, 1998. **102-103**: p. 423-8.
336. Karmaus, W., J. Kuehr, and H. Kruse, *Infections and atopic disorders in childhood and organochlorine exposure*. Arch Environ Health, 2001. **56**(6): p. 485-92.
337. Karmaus, W., et al., *Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds: a cross-sectional study*. Environ Health, 2005. **4**(1): p. 5.
338. Jacobson, J.L. and S.W. Jacobson, *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*, M. Evans, Editor. 1988, John Wiley and Sons: New York. p. 373-388.
339. Schwartz, P.M., et al., *Lake Michigan fish consumption as a source of polychlorinated biphenyls in human cord serum, maternal serum, and milk*. Am J Public Health, 1983. **73**(3): p. 293-6.
340. Fein, G.G., et al., *Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age*. J Pediatr, 1984. **105**(2): p. 315-20.
341. Jacobson, S.W., et al., *The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory*. Child Dev, 1985. **56**(4): p. 853-60.
342. Jacobson, J.L., S.W. Jacobson, and H.E. Humphrey, *Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children*. J Pediatr, 1990. **116**(1): p. 38-45.
343. Jacobson, J.L. and S.W. Jacobson, *Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age*. J Pediatr, 2003. **143**(6): p. 780-8.
344. Rogan, W.J., et al., *Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE*. J Pediatr, 1986. **109**(2): p. 335-41.
345. Gladen, B.C., N.B. Ragan, and W.J. Rogan, *Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene*. J Pediatr, 2000. **136**(4): p. 490-6.
346. Gladen, B.C., et al., *Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk*. J Pediatr, 1988. **113**(6): p. 991-5.
347. Rogan, W.J. and B.C. Gladen, *PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months*. Ann Epidemiol, 1991. **1**(5): p. 407-13.
348. Gladen, B.C. and W.J. Rogan, *Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development*. J Pediatr, 1991. **119**(1 ( Pt 1)): p. 58-63.
349. Longnecker, M.P., et al., *Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in relation to thyroid hormone levels in neonates*. Epidemiology, 2000. **11**(3): p. 249-54.
350. Stewart, P., et al., *Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance*. Neurotoxicol Teratol, 2000. **22**(1): p. 21-9.
351. Stewart, P.W., et al., *Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg*. Neurotoxicol Teratol, 2003. **25**(1): p. 11-22.
352. Longnecker, M.P., et al., *Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small-for-gestational-age birth*. Epidemiology, 2005. **16**(5): p. 641-7.
353. Gray, K.A., et al., *In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-age children*. Am J Epidemiol, 2005. **162**(1): p. 17-26.
354. Longnecker, M.P., et al., *Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth*. Lancet, 2001. **358**(9276): p. 110-4.
355. Daniels, J.L., et al., *Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months*. Am J Epidemiol, 2003. **157**(6): p. 485-92.
356. Longnecker, M.P., et al., *In utero exposure to polychlorinated biphenyls and sensorineural hearing loss in 8-year-old children*. Neurotoxicol Teratol, 2004. **26**(5): p. 629-37.
357. Longnecker, M.P., et al., *Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(4): p. 313-22.
358. Olsen, S.F., et al., *Frequency of seafood intake in pregnancy as a determinant of birth weight: evidence for a dose dependent relationship*. J Epidemiol Community Health, 1993. **47**(6): p. 436-40.
359. Budtz-Jorgensen, E., et al., *Methylmercury neurotoxicity independent of PCB exposure*. Environ Health Perspect, 1999. **107**(5): p. A236-7.

360. Dewailly, E., et al., *Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in arctic quebec*. Environ Health Perspect, 1993. **101**(7): p. 618-20.
361. Dewailly, E., et al., *Health status at birth of inuit newborn prenatally exposed to organochlorines*. Chemosphere, 1993. **27**(1-3): p. 359-366.
362. Dallaire, F., et al., *Time trends of persistent organic pollutants and heavy metals in umbilical cord blood of Inuit infants born in Nunavik (Quebec, Canada) between 1994 and 2001*. Environ Health Perspect, 2003. **111**(13): p. 1660-4.
363. Muckle, G., et al., *Determinants of polychlorinated biphenyls and methylmercury exposure in inuit women of childbearing age*. Environ Health Perspect, 2001. **109**(9): p. 957-63.
364. Belles-Isles, M., et al., *Cord blood lymphocyte functions in newborns from a remote maritime population exposed to organochlorines and methylmercury*. J Toxicol Environ Health A, 2002. **65**(2): p. 165-82.
365. Bilrha, H., et al., *In vitro activation of cord blood mononuclear cells and cytokine production in a remote coastal population exposed to organochlorines and methyl mercury*. Environ Health Perspect, 2003. **111**(16): p. 1952-7.
366. Saint-Amour, D., et al., *Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet*. Neurotoxicology, 2006. **27**(4): p. 567-78.
367. Jusko, T.A., et al., *Maternal DDT exposures in relation to fetal and 5-year growth*. Epidemiology, 2006. **17**(6): p. 692-700.
368. Nagayama, J., et al., *Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants*. Chemosphere, 1998. **37**(9-12): p. 1789-93.
369. Nagayama, J., et al., *Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on lymphocyte subsets in Japanese breast-fed infants*. Chemosphere, 1998. **37**(9-12): p. 1781-7.
370. Nagayama, J., et al., *Effects of lactational exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid functions in Japanese babies*. in *Organohalogen compounds*. 1997.
371. Nagayama, J., et al., *Effects of lactational exposure to organochlorine pesticides on lymphocyte subpopulations and thyroid functions in Japanese babies*. in *Organohalogen compounds*. 1997.
372. Matsuura, N., et al., *Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan--the second report from research on environmental health*. Chemosphere, 2001. **45**(8): p. 1167-71.
373. Sala, M., et al., *Levels of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds in cord blood: exposure across placenta*. Chemosphere, 2001. **43**(4-7): p. 895-901.
374. Carrizo, D., et al., *Physical-chemical and maternal determinants of the accumulation of organochlorine compounds in four-year-old children*. Environ Sci Technol, 2006. **40**(5): p. 1420-6.
375. Ribas-Fito, N., et al., *Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants*. Pediatrics, 2003. **111**(5 Pt 1): p. e580-5.
376. Ribas-Fito, N., et al., *Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns*. Occup Environ Med, 2003. **60**(4): p. 301-3.
377. Sunyer, J., et al., *Early exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene, breastfeeding and asthma at age six*. Clin Exp Allergy, 2006. **36**(10): p. 1236-41.
378. Sunyer, J., et al., *Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and asthma in children*. Environ Health Perspect, 2005. **113**(12): p. 1787-90.
379. Karmaus, W., S. Huang, and L. Cameron, *Parental concentration of dichlorodiphenyl dichloroethene and polychlorinated biphenyls in Michigan fish eaters and sex ratio in offspring*. J Occup Environ Med, 2002. **44**(1): p. 8-13.
380. Blanck, H.M., et al., *Growth in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyls and polychlorinated biphenyls*. Epidemiology, 2002. **13**(2): p. 205-10.
381. Weiderpass, E., et al., *Organochlorines and endometrial cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. **9**(5): p. 487-93.
382. Sturgeon, S.R., et al., *Serum concentrations of organochlorine compounds and endometrial cancer risk (United States)*. Cancer Causes Control, 1998. **9**(4): p. 417-24.
383. Hoyer, A.P., et al., *Organochlorine exposure and risk of breast cancer*. Lancet, 1998. **352**(9143): p. 1816-20.
384. Ward, E.M., et al., *Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. **9**(12): p. 1357-67.

385. Hoyer, A.P., et al., *Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark)*. Cancer Causes Control, 2000. **11**(2): p. 177-84.
386. Hoyer, A.P., et al., *Organochlorine exposure and breast cancer survival*. J Clin Epidemiol, 2000. **53**(3): p. 323-30.
387. Hoyer, A.P., et al., *Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study*. BMC Cancer, 2001. **1**: p. 8.
388. Hoyer, A.P., et al., *Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-controls study*. Breast Cancer Res Treat, 2002. **71**(1): p. 59-65.
389. Raaschou-Nielsen, O., et al., *Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(1): p. 67-74.
390. Hardell, L., et al., *Increased concentrations of octachlorodibenzo-p-dioxin in cases with breast cancer--results from a case-control study*. Eur J Cancer Prev, 1996. **5**(5): p. 351-7.
391. Safe, S., *Endocrine disruptors and human health: is there a problem*. Toxicology, 2004. **205**(1-2): p. 3-10.
392. Calle, E.E., et al., *Organochlorines and breast cancer risk*. CA Cancer J Clin, 2002. **52**(5): p. 301-9.
393. Ahlborg, U.G., et al., *Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence*. Crit Rev Toxicol, 1995. **25**(6): p. 463-531.
394. Lopez-Cervantes, M., et al., *Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence*. Environ Health Perspect, 2004. **112**(2): p. 207-14.
395. Li, Q., J.E. Vena, and M.K. Swanson, *Reliability of sport fish consumption in the New York State Angler cohort study*. Environ Res, 2005. **97**(2): p. 142-8.
396. Laden, F., et al., *Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. **11**(12): p. 1560-5.
397. Moysich, K.B., et al., *Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1999. **8**(1): p. 41-4.
398. Zhang, Y., et al., *Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women*. Am J Epidemiol, 2004. **160**(12): p. 1177-83.
399. Li, Y., et al., *Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms, and breast cancer risk among African American women and white women in North Carolina: a population-based case-control study*. Breast Cancer Res, 2005. **7**(1): p. R12-8.
400. Hardell, L. and A. Sandstrom, *Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols*. Br J Cancer, 1979. **39**(6): p. 711-7.
401. Eriksson, M., et al., *Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: a case-referent study*. Br J Ind Med, 1981. **38**(1): p. 27-33.
402. Hardell, L. and M. Eriksson, *The association between soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids. A new case-referent study*. Cancer, 1988. **62**(3): p. 652-6.
403. Eriksson, M., L. Hardell, and H.O. Adami, *Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a population-based case-control study*. J Natl Cancer Inst, 1990. **82**(6): p. 486-90.
404. Manz, A., et al., *Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin*. Lancet, 1991. **338**(8773): p. 959-64.
405. Fingerhut, M.A., et al., *Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. N Engl J Med, 1991. **324**(4): p. 212-8.
406. Kogevinas, M., et al., *Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study*. Am J Epidemiol, 1997. **145**(12): p. 1061-75.
407. Tuomisto, J.T., et al., *Soft-tissue sarcoma and dioxin: A case-control study*. Int J Cancer, 2004. **108**(6): p. 893-900.
408. Tuomisto, J., et al., *Dioxin cancer risk -example of hormesis? Dose-Resonse*, 2005. **3**: p. 332-341.
409. Nordstrom, M., et al., *Concentrations of organochlorines related to titers to Epstein-Barr virus early antigen IgG as risk factors for hairy cell leukemia*. Environ Health Perspect, 2000. **108**(5): p. 441-5.
410. Rothman, N., et al., *A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues*. Lancet, 1997. **350**(9073): p. 240-4.

411. Cantor, K.P., et al., *Risk of non-Hodgkin's lymphoma and prediagnostic serum organochlorines: beta-hexachlorocyclohexane, chlordane/heptachlor-related compounds, dieldrin, and hexachlorobenzene*. Environ Health Perspect, 2003. **111**(2): p. 179-83.
412. De Roos, A.J., et al., *Persistent organochlorine chemicals in plasma and risk of non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer Res, 2005. **65**(23): p. 11214-26.
413. Quintana, P.J., et al., *Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma*. Environ Health Perspect, 2004. **112**(8): p. 854-61.
414. Hoppin, J.A., et al., *Pancreatic cancer and serum organochlorine levels*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. **9**(2): p. 199-205.
415. Porta, M., et al., *Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group*. Lancet, 1999. **354**(9196): p. 2125-9.
416. Prince, M.M., et al., *Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs)*. Environ Health Perspect, 2006. **114**(10): p. 1508-14.
417. McGlynn, K.A., et al., *Serum concentrations of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and risk of primary liver cancer*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(14): p. 1005-10.
418. Howsam, M., et al., *Organochlorine exposure and colorectal cancer risk*. Environ Health Perspect, 2004. **112**(15): p. 1460-6.
419. Ekblom, A., A. Wicklund-Glynn, and H.O. Adami, *DDT and testicular cancer*. Lancet, 1996. **347**(9000): p. 553-4.
420. Hardell, L., et al., *In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk*. Int J Androl, 2006. **29**(1): p. 228-34.
421. Hardell, L., et al., *Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood and the risk for testicular cancer*. Int J Androl, 2004. **27**(5): p. 282-90.
422. Hardell, L., et al., *Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer*. J Occup Environ Med, 2006. **48**(7): p. 700-7.
423. Ritchie, J.M., et al., *Organochlorines and risk of prostate cancer*. J Occup Environ Med, 2003. **45**(7): p. 692-702.
424. Ritchie, J.M., et al., *Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer*. Environ Res, 2005. **98**(1): p. 104-13.
425. Lee, D.H., et al., *A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002*. Diabetes Care, 2006. **29**(7): p. 1638-44.
426. Longnecker, M.P., et al., *Polychlorinated biphenyl serum levels in pregnant subjects with diabetes*. Diabetes Care, 2001. **24**(6): p. 1099-101.
427. Gladen, B.C., et al., *Prenatal DDT exposure in relation to anthropometric and pubertal measures in adolescent males*. Environ Health Perspect, 2004. **112**(17): p. 1761-7.
428. Krstevska-Konstantinova, M., et al., *Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides*. Hum Reprod, 2001. **16**(5): p. 1020-6.
429. Den Hond, E., et al., *Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited*. Environ Health Perspect, 2002. **110**(8): p. 771-6.
430. Vasiliu, O., J. Muttineni, and W. Karmaus, *In utero exposure to organochlorines and age at menarche*. Hum Reprod, 2004. **19**(7): p. 1506-12.
431. Ouyang, F., et al., *Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length*. Occup Environ Med, 2006. **62**: p. 878-884.
432. Denham, M., et al., *Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls*. Pediatrics, 2005. **115**(2): p. e127-34.
433. Cooper, G.S., et al., *Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics*. Epidemiology, 2005. **16**(2): p. 191-200.
434. Cocco, P., et al., *Serum sex hormones in men occupationally exposed to dichloro-diphenyl-trichloro ethane (DDT) as young adults*. J Endocrinol, 2004. **182**(3): p. 391-7.
435. Asawasinsopon, R., et al., *Plasma levels of DDT and their association with reproductive hormones in adult men from northern Thailand*. Sci Total Environ, 2006. **355**(1-3): p. 98-105.

436. Martin, S.A., Jr., et al., *DDT metabolite and androgens in African-American farmers*. Epidemiology, 2002. **13**(4): p. 454-8.
437. Khanjani, N. and M.R. Sim, *Maternal contamination with PCBs and reproductive outcomes in an Australian population*. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2006.
438. Hauser, R., et al., *Environmental organochlorines and semen quality: results of a pilot study*. Environ Health Perspect, 2002. **110**(3): p. 229-33.

# Appendix 1 - Epidemiologiska studier

## Spädbarn och barn

### Finland

I en kohort bestående av 167 slumpmässigt rekryterade kvinnor i åldern 20-37 år, som just fött barn, analyserades PCDD/DF och PCB i bröstmjolk som samlats in under 4:e veckan efter förlossningen under 1987 [296]. Kvinnorna bodde i statsmiljö (Helsingfors) och på landsbygden (i Kuopio-regionen). Enkel korrelationsanalys visade att födelsevikten minskade med ökad total TEQ-halt i bröstmjolk, framförallt beroende på en negativ korrelation bland pojkar (Tabell 1). Om endast förstföderskor inkluderade i korrelationsanalysen var sambanden inte signifikanta längre. Inga samband erhöles mellan bröstmjolkshalt av  $\Sigma$ PCB och födelsevikt.

I samma kohort undersöktes eventuella samband mellan hypomineralisering av tänder och exponering för PCDD/DF när barnen blivit 6-7-år (N=102) [104]. Hypomineralisering av tänder, som mineraliseras under de första 2 åren i livet, upptäcktes hos 17 barn i kohorten. Total exponering för PCDD/DF via bröstmjolk uppskattades från halterna av föreningarna i bröstmjolk och amningslängd. Mineraliseringsförändringar var signifikant mer vanliga hos barn med den högsta PCDD/DF-exponeringen än bland barn med den lägsta exponeringen. Om analysen gjordes baserat på enbart halten av PCDD/DF i bröstmjolk fann forskarna inga signifikanta samband. I en uppföljande artikel om samma undersökning fann forskarna inget signifikant samband mellan mineraliseringsdefekter och bröstmjolksexponering för PCB (summa av 33 kongener) [297].

Under perioden 1997-2000 undersöktes alla barn (N=34 457), som föddes på 4 finska sjukhus, på förekomsten av natala och/eller neonatala tänder [100]. Totalt hade 29 nyfödda natala tänder och 5 hade neonatala tänder. Forskarna lyckades få bröstmjolk från 14 av mödrarna till barnen, varav 11 kom från Helsingfors och 3 från Turku. Mjolk samlades också in från 12 mödrar från Turku vars barn inte hade fått tänder vid innan eller tidigt efter födseln. Exponeringen för PCDD/DF/PCB TEQ skiljde sig inte mellan barnen med natala/neonatala tänder från de två regionerna. Medelxponeringen bland kontrollerna som saknade tidiga tänder var lägre men skillnaden var inte signifikant. Studien hade dock liten statistisk styrka.



Tabell 1. Kroppsbelastningar av PCB 153, PCDD/F och *p,p'*-DDE bland gravida/ammande kvinnor i de kohorter med bakgrundsexponering där samband med födelsevikt och uppväxt studerats. Halterna är medianer eller medelvärden.

Studie	Halter (ng/g fett)	N	Hälsoeffekter <sup>3</sup>
<b>Födelsevikt och tillväxt</b>			
Sverige, yrkesfiskarhustrur [101]	PCB 153 160/190 <sup>1</sup> Halter i moderns blod under graviditet uppskattad från halter uppmätta många år efter graviditet	192	Födelsevikt (-PCB), viktillväxt (-PCB)
Finland-Helsingfors och Kuopio [296]	PCB 153 100 PCDD/DF 26	167	Födelsevikt båda könen (±PCB) Födelsevikt pojkar (-PCB/DD/DF TEQ)
Nederländerna – Rotterdam/Groningen [269, 298]	PCB 153 175 PCDD/DF 30	415	Födelsevikt och tillväxt (-PCB), tillväxt efter 3 mån (±PCB) 3 mån: tillväxt (±PCB)
Nederländerna – Amsterdam [299]	PCDD/F TEQ 28	38	Födelsevikt och tillväxt (±PCDD/DF)
Tyskland-Hessen [300]	Endast analys av barnens blod	343	Längdtillväxt flickor (-DDE, ±PCB), tillväxt pojkar (±DDE, PCB)
USA–Michigan [269]	PCB 153 120 <sup>2</sup>	192-236	Födelsevikt och tillväxt (-PCB)
USA-Stora Sjöarna, sportfiskare [301]	PCB 153 <i>p,p'</i> -DDE 314 Halter ej mätta vid graviditet	242	Födelsevikt (-DDE, ±PCB)
USA–North Carolina [75, 269]	PCB 153 80 <sup>2</sup> <i>p,p'</i> -DDE 2190	872	Födelsevikt och tillväxt (±PCB/DDE) Pubertet: vikt (+PCB flickor, +DDE pojkar), längd (+DDE pojkar)
USA-Oswego [302]	PCB 153 40 <sup>2</sup>	559	Födelsevikt och huvudomfång (±PCB)
USA – 11 städer [269] [303]	PCB 153 140 <sup>2</sup> <i>p,p'</i> -DDE 3077	2737 1712	Födelsevikt (±PCB, -DDE) och tillväxt (±PCB, -DDE) Förtidig födsel (±PCB, -DDE) Fostertillväxt (-DDE)
Kanada – inuiter [304]	PCB 153 400 <i>p,p'</i> -DDE 1200	94	Födelselängd pojkar (-PCB/DD/DF) Födelselängd flickor (+PCB/DD/DF)
USA-Wisconsin [305]	PCB 153 130 (0,7 % blodfett) Halt till viss del uppskattad från fiskkonsumtion	1112	Födelsevikt (+PCB)
USA-Californien [306]	PCB 153 133 <i>p,p'</i> -DDE 5880	1291	Födelsevikt pojkar (-PCB), flickor (±PCB) Omkrets huvud pojkar och flickor (-PCB) Tillväxt vid 5 år pojkar (±PCB), flickor (-PCB) Inget samband för DDE med något av utfallen
Japan-Tokyo [307]	PCB/DD/DF TEQ 24	240	Födelsevikt (±PCB/DD/DF TEQ)
Spanien - HCB-förorenat område [308]	PCB 153 25 (0,2 % blodfett) <i>p,p'</i> -DDE 425 (0,2 % blodfett)	98	Födelsevikt (±PCB/DDE) Födelselängd (±PCB/DDE)
Michigan-fritidsfiskare [309]	PCB 153 <i>p,p'</i> -DDE 1900 (0,7 % blodfett) 1040 (0,7 % blodfett) Ej mätt under graviditeten	168	Födelsevikt (-PCB, ±DDE)

<sup>1</sup>kontroller/fall (normal födelsevikt/låg födelsevikt).

<sup>2</sup>uppskattade halter enligt Longnecker et al. 2003 [269].

<sup>3</sup>Associationer mellan exponering och effekt inom parentes (minus=negativ association, plus=positiv association, ±=ingen signifikant association).

### **Nederländerna - Rotterdam/Groningen**

I Nederländerna genomfördes en studie där 418 gravida kvinnor av europeiskt ursprung rekryterades i Rotterdam- (mycket industrialiserat) och Groningenområdet (mindre industrialiserat) mellan 1990 och 1992 [310]. Hälften av kvinnorna ammade sina barn minst 6 veckor, medan den andra hälften gav sina barn bröstmjölk ersättning från en och samma batch under 7 månader. Blodprover samlades in från kvinnorna i sen graviditet (vecka 36-40). Dessutom samlades navelsträngsblod, bröstmjolk samt blod från barnen (flera tillfällen upp till 3,5 års ålder) in. I studierna av hälsoutfall har i de flesta fall endast delar av kohorten undersökts. Som mått på prenatal exponering har halter i navelsträngsblod eller moderns blod använts, och som mått på postnatal exponering har man använt halter i bröstmjolk (i vissa fall multiplicerat med amningstidens längd) [70, 108, 298].

Hos barnen från Rotterdam (N=207) studerades födelsevikt och tillväxt mellan 0 och 42 månaders ålder, och resultaten visar att den prenatala PCB-exponeringen var signifikant negativt associerad till födelsevikten [311] (Tabell 1). En negativ effekt av prenatal PCB-exponering på tillväxthastigheten (vikt, längd och huvudomfång) mellan 0 och 3 månaders ålder, men inte mellan 3 och 42 månaders ålder, kunde också påvisas hos de barn som inte ammad. Förutom en lägre längdtillväxthastighet mellan 3 och 7 månaders ålder, observerades inte några effekter av postnatal PCB- och dioxinexponering från födseln till 42 månaders ålder (Tabell 1).

Barnen i den nederländska kohorten har följts upp med tester av den neurologiska utvecklingen vid flera tillfällen från födseln till 9 års ålder (Tabell 2). Vid 10-21 dagars ålder kunde inga samband påvisas mellan prenatal PCB-exponering och neurologisk status, men däremot var högre halt av PCBer och dioxiner i bröstmjolk associerad med sämre resultat i testerna (N=418) [312]. Vid 3-18 månaders ålder kunde vissa samband påvisas mellan högre pre- eller postnatal exponering för PCBer och dioxiner och sämre psykomotorisk utveckling samt neurologisk status (N=207-418) [313, 314]. Dock kunde även vissa positiva effekter av amning påvisas. Vid 42 månaders ålder (N=394) kunde inte några negativa effekter av varken pre- eller postnatal PCB-exponering på resultaten i neurologiska tester påvisas [315, 316], men högre prenatal PCB-exponering var signifikant associerad till sämre resultat i tester av kognitiva förmågor [317]. I vissa avseenden hade ammade barn bättre resultat än icke ammade i de neurologiska testerna [315, 316]. Vid ungefär 6,5 år ålder undersöktes återigen barnens kognitiva och motoriska förmågor (N=376) [318] (Tabell 2). Negativa effekter av prenatal PCB- och dioxinexponering på den kognitiva och motoriska förmågan observerades hos barn som levde i mindre optimala föräldra- och hemförhållanden, men dessa effekter var inte mätbara bland barn som växt upp i mer optimala miljöer [318]. Vid den senaste uppföljningen av barnen, vid 9 års ålder, gjordes en bedömning av de neuropsykologiska funktionerna samt den s.k.

auditiva P300-latensen [319, 320]. P300-latensen anses mäta uppmärksamhetsfördelning, omedelbart minne samt hastigheten med vilken olika stimuli klassificeras. I uppföljningen deltog endast ett urval av barn från Rotterdam (N=83) med de högsta respektive lägsta nivåerna av prenatal PCB-exponering. Beträffande vissa parametrar var högre prenatal PCB-exponering associerad till sämre resultat i de neuropsykologiska testerna [320]. Även i testerna av P300-latenser var högre prenatal PCB-exponering associerad till sämre resultat, men barn som ammat i minst 16 veckor hade bättre resultat än barn som ammat i 6-16 veckor [319] (Tabell 2).

Vid analys av sköldkörtelhormoner i plasma från barnen (N=78) vid 2 veckors och 3 månaders ålder påvisades vissa samband mellan förhöjd exponering för dioxiner och PCBer och sköldkörtelhormonstatus [321] (Tabell 3). De barn som exponerats för högre PCB- och dioxinhalter (TEQ) via bröstmjölken hade högre nivåer av TSH och lägre nivåer av total T4 i plasma.

Eventuella effekter av pre- och postnatal exponering för PCB och dioxiner (TEQ) på olika immunologiska parametrar studerades hos barnen från Rotterdamområdet vid 0-42 månaders samt vid 7 års ålder [322-324] (Tabell 4). Upp till 42 månaders ålder kunde vissa signifikanta samband påvisas mellan den prenatala PCB- och dioxinexponeringen och förändringar i antalet av vissa T-celler, monocyter, granulocyter och lymfocyter samt nivåerna av antikroppar mot påssjuka och mässlingen (N=55-85) [322, 323]. Under de första 18 levnadsmånaderna observerades inga samband mellan pre- och postnatal PCB- och dioxinexponering och incidens av infektioner (bronkit, öroninflammation, halsfluss etc.) (N=207) [322]. Vid 42 månaders ålder var dock högre prenatal PCB-exponering associerad till lägre incidens av andningsbesvär under det senaste året, och högre postnatal dioxinexponering visade ett signifikant samband med högre förekomst av långvarig hosta (N=175) [323] (Tabell 4). Halten av PCB i plasma från barnen vid 42 månaders ålder (N=158) var dessutom associerad till högre förekomst av återkommande öroninflammationer och vattkoppor och till lägre förekomst av allergiska reaktioner [323]. Trots att kroppsbelastningen av PCB vid 42 månaders ålder var 3-4 gånger lägre hos de barn som getts bröstmjölk ersättning i jämförelse med de barn som ammat, kunde inte någon skillnad i förekomst av återkommande infektioner i mellanörat, vattkoppor eller allergiska reaktioner påvisas mellan dessa grupper [323]. Vid den sista uppföljningen då barnen var cirka 7 år gamla (N=167) påvisades ett samband mellan högre prenatal PCB-exponering och lägre förekomst av andningsbesvär samt vattkoppor mellan 3 och 7 års ålder [324]. En högre postnatal PCB-exponering var associerad till högre förekomst av återkommande öroninfektioner och studien visade även att barn som ammat kortare tid än 4 månader hade högre förekomst av återkommande öroninfektioner än barn som ammat i mer än 4 månader [324] (Tabell 4).

### **Nederländerna - Amsterdam**

Under 1990-1991 rekryterades cirka 38 moder/barn-par ur allmänbefolkningen. Samtliga kvinnor planerade att amma sina barn under minst 12 veckor. Blod från mammorna och navelsträngsblod samlades in omedelbart efter förlossningen. Bröstmjolk samlades in tre veckor efter förlossningen och blodprover från barnen samlades in vid 1 och 11 veckors ålder. I flera av studierna av eventuella hälsoeffekter delades barnen in i en "lågeexponerad" och en "högeexponerad" grupp beroende på halt av PCDD/F TEQ i moderns mjölk (8,7-28 respektive 29-63 ng TEQ/kg fett) [325, 326]. Inga skillnader i vikt, längd eller huvudomfång observerades mellan den hög- och lågeexponerade gruppen av barn från 0-26 veckors ålder [299] (Tabell 1). Barnens neurologiska status och utveckling bedömdes vid födseln samt vid 6 månaders och cirka 2 års ålder [299, 327] (Tabell 2). Vid 0-6 månaders ålder kunde inga skillnader mellan den hög- och lågeexponerade gruppen påvisas [327]. Vid 2 års ålder observerades vissa signifikanta skillnader avseende de motoriska funktionerna, men inte avseende mental och psykomotorisk utveckling [299].

Vissa skillnader i sköldkörtelhormonstatus påvisades mellan de hög- och lågeexponerade barnen vid 1 och 11 månaders ålder (Tabell 3). Nivåerna av total T4 och TSH i plasma var högre i den högeexponerade gruppen [325, 328]. Dessa skillnader kunde dock inte påvisas då barnen blivit 2 år [299]. Hos ett litet antal barn (N=9) undersöktes K-vitaminsstatus vid 11 veckors ålder, men inga signifikanta samband observerades mellan koncentrationerna av PCDD/F TEQ i modersmjölk och K-vitaminnivåerna i barnens blod [329]. Ytterligare hematologiska parametrar som analyserades i blod från barnen vid 1 och 11 veckors samt 2 års ålder var bland annat leukocyter, trombocyter,  $\gamma$ -glutamyltransferas (GGT), aspartataminotransferas (AST), alaninaminotransferas (ALT), kolesterol och konjugerat bilirubin [326]. Vissa samband påvisades mellan dessa parametrar och halten av PCDD/F TEQ i bröstmjolk vid 1-11 veckors ålder [326], men inga skillnader observerades mellan de hög- och lågeexponerade barnen då de blivit 2 år [299] (Tabell 3).

Vid en uppföljning då barnen var 8 år gamla undersöktes eventuella samband mellan exponering för dioxiner och immunologiska parametrar i blod, allergier och infektioner [330] (Tabell 4). I denna studie användes halten PCDD/F TEQ i bröstmjolk som mått på prenatal dioxinexponering, och den postnatala dioxinexponeringen uppskattades genom att halten PCDD/F TEQ i bröstmjolk multiplicerades med den uppskattade mängden konsumerad mjölk under barnets amningsperiod. Resultaten visade att vissa T-cellspopulationer ökade med ökande postnatal dioxinexponering, och att antalet allergier minskade med såväl ökande prenatal som postnatal exponering. Däremot observerades inga samband mellan dioxinexponering och sjukdomar som öroninflammation, lunginflammation och vattkoppor [330] (Tabell 4).

Tabell 2. Kroppsbelastningar av PCB 153, PCDD/F och *p,p'*-DDE bland gravida/ammande kvinnor i de kohorter där samband med psykomotorisk och kognitiv utveckling studerats. Halterna är medianer eller medelvärden.

Studie	Halter (ng/g fett)	N	Hälsoeffekter <sup>2</sup>
Nederländerna, Rotterdam/Groningen [269] [298]	PCB 153 175 PCDD/F TEQ 30	418	Neonatal: neurologisk utveckling (-PCB, PCDD/F) Prechtl Neurological Examination
		207	3 mån: psykomotorisk utveckling (-PCB, PCDD/F), mental utveckling (±PCB, PCDD/F) Bayley Scales of Infant Development
			7 mån: psykomotorisk utveckling (±PCB, PCDD/F), mental utveckling (±PCB, PCDD/F) Bayley Scales of Infant Development
		418 394 395	18 mån: psykomotorisk utveckling (±PCB, PCDD/F), mental utveckling (±PCB, PCDD/F) Bayley Scales of Infant Development, neurologisk utveckling (-PCB)
		193	42 mån: neurologisk utveckling (±PCB) Touwen/Hempel method, kognitiv utveckling (-PCB) Kaufman Assessment Battery for Children, språkutveckling (±PCB) Reynell Language Development Scales
		372	6,5 år: kognitiv och motorisk utveckling (-PCB) McCarthy Scales of Children's Ability lekbetaende (-PCB, PCDD/F) Pre-School Activity Inventory
		52	9 år: Synminnesutveckling (±PCB) Rey Complex Figure Test, reaktionstid (-PCB) SRTT, hörsel- och språkminnesutveckling (±PCB) Auditory-Verbal Learning Test, psykomotorisk utveckling (-PCB) Tower of London, hörselminne (-PCB)
Nederländerna – Amsterdam [299]	PCDD/F TEQ 28	38	6 mån: neurologisk utveckling (±PCDD/DF) Touwen Method/Prechtl Neurological Examination 2,5 år: neuromotorisk utveckling (+PCDD/DF) Hempel Test, psykomotorisk utveckling (+PCDD/F) Bayley Scales of Infant Development
Tyskland – Düsseldorf [269]	PCB 153 140	171	7 mån: mental utveckling (-PCB), motorisk utveckling (±PCB) Bayleys Scales of Infant Development synminnesutveckling (±PCB) Fagan Test of Infant Intelligence
		110	18 mån: mental och mototrisk utveckling (±PCB) Bayleys Scales of Infant Development,
			30 mån: mental och mototrisk utveckling (-PCB) Bayleys Scales of Infant Development
			42 mån: kognitiv utveckling (-PCB) Kaufman Achievement Battery for Children

<sup>1</sup> uppskattade halter enligt Longnecker et al. 2003 [269].

<sup>2</sup> Associationer mellan exponering och effekt inom parentes (minus=negativ association, plus=positiv association, ±=ingen signifikant association).

Tabell 2 forts. Kroppsbelastningar av PCB 153, PCDD/F och *p,p'*-DDE bland gravida/ammande kvinnor i de kohorter där samband med psykomotorisk och kognitiv utveckling studerats. Halterna är medianer eller medelvärden.

Studie	Halter (ng/g fett)	N	Hälsoeffekter <sup>2</sup>
USA – Michigan [269]	PCB 153 120 <sup>1</sup>	242 123 236-265 167-212	Neonatal: psykomotorisk utveckling (±PCB) Brazelton Neonatal Scale 7 mån: synminnesutveckling (-PCB) Fagan's Test of Visual Recognition 4 år: kognitiv utveckling (-PCB), motorisk utveckling (±PCB) McCarthy Scales of Children's Ability, aktivitetsnivå (-PCB) 11 år: kognitiv utveckling (-PCB) 15 olika neuropsykologiska tester, IQ (-PCB) Wechsler Intelligence Scales for Children IQ test
USA – North Carolina [269] [75]	PCB 153 80 <sup>1</sup> <i>p,p'</i> -DDE 2190	912	Neonatal: psykomotorisk utveckling (-PCB, -DDE) Brazelton Neonatal Scale 12 mån: motorisk utveckling (-PCB) Brazelton Neonatal Scale, mental utveckling (±DDE) Brazelton Neonatal Scale 24 mån: motorisk utveckling (-PCB, ±DDE) 3-5 år: kognitiv utveckling (±PCB DDE)
USA – Oswego [269]	PCB 153 40 <sup>1</sup>	152 216-230	Neonatal: psykomotorisk (-PCB, ±DDE) Brazelton Neonatal Scale 6-12 mån: synminnesutveckling (-PCB, ±DDE) Fagan's Test of Infant Intelligence 38 mån: kognitiv utveckling (-PCB) McCarthy Scales of Children's Ability 54 mån: kognitiv utveckling (±PCB) McCarthy Scales of Children's Ability
USA – 11 städer [269] [303]	PCB 153 140 <sup>1</sup> <i>p,p'</i> -DDE 3077	1207 732	8 mån: psykomotorisk utveckling (±PCB) Bayley Scales of Infant Development 7 år: IQ (±PCB) Wechsler Intelligence Scale for Children 8 år: hörselutveckling (±PCB) hörseltest
Färöarna 1986-87 [266]	PCB 153 223 <i>p,p'</i> -DDE 713	1022	7 år: motorisk och kognitiv utveckling, (±PCB) interaktion med MeHg?
Färöarna 1994.95 [269, 331]	PCB 153 450 <sup>1</sup> <i>p,p'</i> -DDE 720	173	Neonatal: neurologisk utveckling (±PCB) Prechtl Neurological Examination, interaktion med MeHg?
Kanada – inuiter [332] [333]	PCB 153 94 <i>p,p'</i> -DDE 372	110	5 år: neurologisk och motorisk utveckling (±PCB) Amiel-Tison and Gosselin Examination, Huttenlocher Gross Motor Function Test kognitiv utveckling (-PCB post-natal) Visual evoked potentials
Spanien - HCB-förorenat område [308]	PCB 153 25 (0,2 % fett) <i>p,p'</i> -DDE 425 (0,2 % fett)	92	13 mån: mental och psykomotorisk utveckling (±PCB, -DDE) Bayley Scales of Infant Development, Griffiths Mental Development Scales
Spanien - Menorca [334]	PCB 153 105 (0,2 % fett) <i>p,p'</i> -DDE 500 (0,2 % fett)	159	4 år: Kognitiv utveckling (båda kohorterna) (±DDE, -DDT) McCarty Scales of Children's Ability

<sup>1</sup> uppskattade halter enligt Longnecker et al. 2003 [269].

<sup>2</sup> Associationer mellan exponering och effekt inom parantes (minus=negativ association, plus=positiv association, ±=ingen signifikant association).

### **Tyskland - Düsseldorf**

I en tysk studie rekryterades 171 friska moder/barn-par mellan 1993 och 1995 på förlossningsavdelningarna vid tre olika sjukhus i Düsseldorf [57, 335]. Kvinnor som födde sitt första eller andra barn inkluderades i studien. Navelsträngsblod, bröstmjolk och blod från barnen samlades in. Som mått på prenatal och postnatal exponering användes PCB-halterna i navelsträngsblod respektive bröstmjolk [57, 335].

Barnens utveckling undersöktes vid 7, 18, 30 och 42 månaders ålder. Vid 7-42 månaders ålder påvisades vissa signifikanta samband mellan postnatal PCB-exponering och mental och psykomotorisk utveckling [57, 335] (Tabell 2). Vid 42 månaders ålder undersöktes även barnens intelligens, och resultaten från denna undersökning visade att högre postnatal PCB-exponering var signifikant associerad till sämre resultat i intelligenstestet [57].

### **Tyskland - Hessen**

I en tysk studie som genomfördes 1994-1995 rekryterades 671 barn i årskurs 2 (ålder 7-10 år) från 18 olika orter i Hessen [60, 300]. Omfattande enkäter besvarades av barnen och föräldrarna. Barnen genomgick också en läkarundersökning och lämnade urin- och blodprover. I urinproverna analyserades kvicksilver, och i blodproverna analyserades PCB och klorerade bekämpningsmedel. Uppföljningar av barnen utfördes under 1996 och 1997. [60, 300].

Barnens tillväxt från födelsen till 10 års ålder undersöktes (N=343) (Tabell 1). Resultaten visade att tillväxten hos flickorna i den högsta kvartilen beträffande DDE-halt i helblod ( $>0,44 \mu\text{g/l}$ ) var signifikant reducerad med i medeltal 1,8 cm [300]. Ingen tillväxteffekt av DDE observerades hos pojkarna, och blodhalterna av PCB var inte relaterad till tillväxteffekter hos varken pojkar eller flickor (Tabell 1).

Ett positivt samband påvisades mellan barnens (N=320) serumnivåer av PCB 118 och TSH, och ett negativt samband påvisades mellan serumnivåerna av flera PCB-föreningar och  $\text{FT}_3$  [60] (Tabell 3).

I de enkäter som besvarades fanns frågor om infektioner och allergier (N=343), och dessutom studerades olika immunmarkörer i barnens blod (N=331) [336, 337] (Tabell 4). Högre DDE-halt i serum var relaterad till större risk för astma, och halterna av PCB, DDE, HCB och gamma-HCH var alla relaterade till förändringar i nivåerna av vissa immunmarkörer (N=331).

## USA - Michigan

I Michiganstudien rekryterades kvinnor som fött sina barn på fyra olika sjukhus i västra Michigan under 1980-81. Efter inledande intervjuer inkluderades en grupp som inte hade konsumerat fisk från Lake Michigan alls (N=71), och en grupp som rapporterat måttlig till hög konsumtion av sådan fisk (i medeltal 18 g fisk/dag under de senaste 16 åren) (N=242) i studien. Totalt deltog alltså 313 kvinnor. Navelsträngsblod och blod från mödrarna samlades in i anslutning till förlossningen, och senare samlades även bröstmjölk samt blod från barnen in. Proverna analyserades avseende PCB. Som exponeringsmått i studierna av eventuella hälsoeffekter användes PCB-halten i navelsträngsblod (prenatal exponering) samt PCB-halten i bröstmjölk, i vissa fall multiplicerad med antalet amningsveckor (postnatal exponering). PCB-nivåerna i moderns serum och bröstmjölk var positivt korrelerade till konsumtionen av kontaminerad Lake Michigan-fisk [105, 338, 339]

Graviditetslängden var kortare och barnen hade lägre födelsevikt samt mindre huvudomfång hos de kvinnor som konsumerat kontaminerad Lake Michigan-fisk jämfört med kvinnor som inte konsumerat sådan fisk [338, 340] (Tabell 1). Dessa parametrar var även signifikant negativt associerade till den prenatala PCB-exponeringen [340]. Vid 4 års ålder kvarstod den negativa effekten av prenatal PCB-exponering på barnens vikt, men skillnaden var endast signifikant hos flickorna [63].

Neurologisk status och utveckling studerades hos barnen vid födseln samt vid 7 månaders, 4 års och 11 års ålder (Tabell 2). Större konsumtion av kontaminerad fisk hos modern var associerad till sämre resultat i tester av det neonatala beteendet (N=242) [338, 340], och vid 7 månaders ålder var större konsumtion av kontaminerad fisk samt högre prenatal PCB-exponering associerad till sämre visuellt igenkänningsminne (N=123) [338, 341]. I de tester av kognitiva funktioner som genomfördes vid 4 års ålder observerades negativa effekter av pre- eller postnatal PCB-exponering på barnens korttidsminne och aktivitetsnivå (N=236) [338, 342]. Slutligen följdes barnen upp vid 11 års ålder med en rad olika tester av IQ/prestation och neuropsykologiska funktioner (N=148-212) [58, 343]. Högre prenatal PCB-exponering var relaterad till sämre resultat i vissa av IQ-testerna samt till sämre total läs- och ordförståelse, medan postnatal exponering inte var relaterad till resultaten i någon av IQ-testerna [58] (Tabell 2). När det gällde neuropsykologiska funktioner observerades negativa effekter av prenatal PCB-exponering hos de barn som inte blivit ammade som spädbarn [343]. Författarna konkluderar att barn som inte ammas verkar vara känsligare för prenatal PCB-exponering än ammade barn. Om amningens skyddande effekt beror på näringsämnen i mjölken eller på att den intellektuella stimuleringen som ammande mammor ger sina barn har högre kvalitet är dock inte klart (Tabell 2).



Tabell 3. Kroppsbelastningar av PCB 153, PCDD/F och *p,p'*-DDE bland gravida/ammande kvinnor i de kohorter där samband med nivåer av sköldkörtelhormoner studerats. Halterna är medianer eller medelvärden.

Studie	Halter (ng/g fett)		N	Hälsoeffekter <sup>3</sup>
<b>Sköldkörtelhormoner</b>				
Nederländerna – Rotterdam/Groningen [269, 298]	PCB 153	100 <sup>2</sup>	78	2 veckor: TSH (+PCB, PCDD/F), T4 (-PCB, PCDD/F) 3 mån: TSH (+PCB, PCDD/F)
Nederländerna – Amsterdam [299]	PCDD/F TEQ	28	38	Nyfödd: Inga samband med sköldkörtelhormoner (PCDD/F) 1 vecka: TSH (±PCDD/F), total T4 (+PCDD/F), TBG (±PCDD/F) 11 veckor: TSH (+PCDD/F), total T4 (+PCDD/F), total T3 (±PCDD/F), TBG (±PCDD/F) 2 år: inga samband (PCDD/F)
Tyskland-Hessen [300]	Post-natal exponering		320	7-10 år: TSH (±PCB), fritt T4 (±PCB), fritt T3 (-PCB)
USA–North Carolina [75, 269]	PCB 153	80 <sup>2</sup>	160	Nyfödd: Fritt T4 (-PCB), TSH, total T4, total T3 (±PCB)
Kanada – inuiter [304]	<i>p,p'</i> -DDE	2000	94	Nyfödd: TSH (±PCB, PCDD/F, DDE)
	PCB 153	?		
Spanien - HCB-förorenat område [308]	PCB 153	70 (0,7	80	Nyfödd: TSH (±PCB, DDE)
	% fett)			
	<i>p,p'</i> -DDE	800 (0,7		
Japan [307]	PCB/DD/DF TEQ	13-30	337	1 mån: TSH (±PCB/PCDD/F)
	pg/g fett			

<sup>1</sup>uppskattade halter enligt Longnecker et al. 2003 [269].

<sup>2</sup>Associationer mellan exponering och effekt inom parentes (minus=negativ association, plus=positiv association, ±=ingen signifikant association).

### USA - Stora sjöarna, sportfiskarkohort

Mellan 1993 och 1995 rekryterades licensierade sportfiskande charterbåtkaptener i området kring Stora sjöarna (Wisconsin, Illinois, Indiana, Ohio, Michigan) [301]. Dessa personer antogs ha en regelbunden konsumtion av kontaminerad fisk från Stora sjöarna. Sportfiskarnas fruar/sambos och barn deltog också i studien. Förutom denna exponerade grupp rekryterades en matchad kontrollgrupp bestående av slumpvis utvalda personer ur allmänbefolkningen som inte konsumerade fisk från Stora sjöarna regelbundet. De kvinnor som befann sig i den övre kvartilen beträffande konsumtion av fisk från Stora sjöarna och samtliga deltagare i kontrollgruppen tillfrågades om de ville lämna ett blodprov. Totalt lämnade 262 kvinnor blod, varav 242 hade barn. I blodproverna analyserades PCB och DDE.

Tvetydiga resultat erhöles när födelsevikten studerades hos de barn som deltog i studien [301] (Tabell 1). Barn födda 1970-77, 1978-84 och 1985-93 till kvinnor med hög konsumtion av fisk från Stora sjöarna vägde i genomsnitt 164 g mindre, 46 gram mer respektive 134 g mer än barn till mammor som inte ätit sådan fisk före graviditeten. Efter justering för möjliga påverkande faktorer var födelsevikten negativt associerad till moderns serumhalt av DDE, men inte till PCB [301].

### **USA - North Carolina**

Under 1978-1982 rekryterades gravida kvinnor ur allmänbefolkningen i North Carolina [108, 344], och omkring 800 moder/barn-par deltog i studien. Vid förlossningen samlades bland annat navelsträngsblod och bröstmjolk (kolostrum) in. Ytterligare mjölkprover samlades in från de ammande kvinnorna upp till 12 månader efter förlossningen. I proverna analyserades PCB och DDE. I studierna av eventuella hälsoeffekter användes halterna i modersmjolk vid förlossningen som mått på prenatal exponering, och halterna i modernmjolk kombinerat med amningstiden användes som mått på postnatal exponering.

Födelsevikt, huvudomfång, och förekomst av neonatal gulsot bland barnen visade inget samband med PCB- eller DDE-halterna i modersmjolk vid födseln [344] (Tabell 1). Inget samband noterades heller mellan prenatal PCB-exponering och viktillväxt hos barnen upp till 1 års ålder [70]. Tillväxten hos en del av kohorten (N=594) följdes upp till puberteten, och resultaten visade att pojkarnas längd och vikt (justerad för längd) ökade med ökande prenatal DDE-exponering [345].

Barnens neurologiska status och utveckling undersöktes vid flera tillfällen från födseln och upp till 5 års ålder (Tabell 2). Högre prenatal PCB- och DDE-exponering var associerad till vissa förändringar i det neonatala beteendet under den första levnadsmånaden (N=912) [344]. Högre prenatal, men inte postnatal, PCB-exponering var också associerad till sämre resultat i tester av den psykomotoriska utvecklingen vid 6-24 månaders ålder (N=670-802) [70, 346, 347]. Vid 3, 4 och 5 års ålder undersöktes återigen barnens utveckling (N=712), men inga negativa effekter av varken pre- eller postnatal PCB/DDE-exponering observerades [348]. Författarna konkluderar att de brister som observerades då barnen var 2 år inte längre är märkbara vid 3-5 års ålder (Tabell 2).

Den prenatala PCB-exponeringen var inte associerad till nivåerna av sköldkörtelhormoner i navelsträngsblod (N=160) [349] (Tabell 3). Navelsträngsproverna analyserades dock inte förrän 1998, och författarna menar att en nedbrytning av sköldkörtelhormoner kan ha skett under lagringstiden.

Tabell 4. Kroppsbelastningar av PCB 153, PCDD/F och *p,p'*-DDE bland gravida/ammande kvinnor i de kohorter där samband med och markörer för immunförsvarets funktion, infektionssjukdomar och astma/allergier studerats (se Appendix 1). Halterna är medianer eller medelvärden.

Studie	Halter (ng/g fett)		N	Hälsoeffekter <sup>3</sup>
<b>Infektioner, astma</b>				
Nederländerna – Rotterdam/Groningen [269, 298]	PCB 153 PCDD/F TEQ	100 <sup>2</sup> 30	206	0-42 mån: Markörer för immunförsvarets funktion associerade med PCB och PCDD/F in utero) 18 mån: luftvägsinfektioner, öroninfektioner, antikroppar efter vaccination (±PCB, PCDD/F) 42 mån: andningsproblem (-PCB in utero), öroninfektioner, vattkoppor (+PCB post-natal) allergiska reaktioner (-PCB post-natal) 7 år: vattkoppor, andningsproblem (-PCB in utero), öroninfektioner (+PCB post-natal), allergiska reaktioner (±PCB)
Nederländerna – Amsterdam [299]	PCDD/F TEQ	28	38	8 år: Markörer för immunförsvarets funktion associerade med PCDD/F postnatal 8 år: allergi (-PCDD/F in utero och post-natal), astma, öroninfektion (±PCDD/F in utero och postnatal)
Tyskland-Hessen [300]	Endast analys av barnens blod		343	7-8 år: Markörer för immunförsvarets funktion associerade med PCB och DDE postnatal 7-8 år: öroninfektioner (+DDE, ±PCB post-natal), astma (+DDE, ±PCB post natal)
Kanada – inuiter (1989-90) [304]	PCB 153 <i>p,p'</i> -DDE	962	171	3-12 mån: inga samband mellan markörer för immunförsvarets funktion och PCB/DDE prenatal 3 mån: respiratoriska infektioner (+PCB, DDE in utero), öroninfektion (±PCB, +DDE in utero) 7 mån: respiratoriska infektioner (±PCB, DDE), öroninfektioner (±PCB, +DDE) 12 mån: respiratoriska infektioner (±PCB, DDE), öroninfektioner (±PCB, DDE)
Kanada - inuiter (1993-96) [333]	PCB 153	94	343	5 år: öroninfektioner (+PCB), övre luftvägsinfektioner (±PCB), nedre luftvägsinfektioner (+PCB)
Kanada - inuiter (1995-2001) [53]	PCB 153 <i>p,p'</i> -DDE	102 294	199	6 mån: öroninfektioner (±PCB, DDE), övre luftvägsinfektioner (±PCB, DDE), nedre luftvägsinfektioner (±PCB, DDE), alla infektioner (+PCB, ±DDE)
Spanien - Menorca [334]	PCB 153 % fett <i>p,p'</i> -DDE % fett)	105 (0,2) 500 (0,2)	405	4 år: andningsbesvär (+DDE in utero) 6 år: andningsbesvär (±DDE in utero, ±DDE post-natal), astma (+DDE in utero, ±post-natal)

<sup>1</sup>Uppskattade halter enligt Longnecker et al. 2003 [269].

<sup>2</sup>Associationer mellan exponering och effekt inom parentes (minus=negativ association, plus=positiv association, ±=ingen signifikant association).

### USA - Oswego

559 gravida kvinnor i Oswego (vid Lake Ontario) rekryterades mellan 1991 och 1994 [108, 268, 302]. Av de kvinnor som var intresserade av att delta i studien inkluderades alla som konsumerat fisk från Lake Ontario före och under graviditeten (N=395) samt ett antal slumpvis kvinnor som inte konsumerat sådan fisk (N=164). Baserat på svar på frågor om fiskkonsumtion beräknades kvinnornas PCB-exponering via fisk, och de delades in i tre grupper: hög

exponering, låg exponering och kontroller. Som exponeringsmått i studierna av eventuella hälsoeffekter användes, förutom den beräknade exponeringen via fiskkonsumtion, PCB-halterna i navelsträngsblod (prenatal exponering) och i bröstmjolk (postnatal exponering). Samtliga barn undersöktes vid födseln, och därefter följdes en undergrupp ur kohorten (309 moder/barn-par) upp med undersökningar vid 6 månaders-4,5 års ålder.

I Oswego-studien observerades inga skillnader mellan exponeringsgrupperna beträffande födelsevikt och huvudomfång [302] (Tabell 1).

Beteende och utveckling studerades hos barnen vid födseln samt vid 6, 12, 36 och 54 månaders ålder (Tabell 2). Nyfödda barn i den högexponerade gruppen hade sämre resultat i testerna av neonatalt beteende än nyfödda barn i kontrollgruppen [302], och ett negativt samband påvisades även mellan prenatal PCB-exponering och vissa av resultaten [350]. Vid 6 och 12 månaders ålder påvisades ett samband mellan högre prenatal, men inte postnatal, PCB-exponering och sämre resultat i ett test av intelligens [268], och vid 36 månaders ålder (3 år) påvisades ett signifikant samband mellan högre prenatal PCB-exponering och brister i den kognitiva utvecklingen [351]. Vid 54 månaders ålder (4,5 år) hade dock de högst exponerade barnen kommit ikapp de minst exponerade.

### **USA – 11 städer 1959-65**

Denna undersökning var en prospektiv studie av orsaker till neurologiska sjukdomar hos barn i USA [334, 352-354]. Gravida kvinnor från 11 städer i USA rekryterades under 1959-65, och kohorten innehåller totalt cirka 42 000 kvinnor som födde cirka 55 000 barn. Under graviditeten lämnade de deltagande kvinnorna blodprover vid ett flertal tillfällen. PCB och DDE har analyserats i totalt cirka 1700 av de blodprover som samlades in under graviditetens senare tredjedel. Som mått på prenatal exponering användes halterna i moderns serum under graviditeten.

Den prenatala PCB-exponeringen var inte relaterad till födelsevikt, födelsevecka, risken för att födas för tidigt eller till risken för låg födelsevikt i förhållande till födelsevecka (N=1034) [352] (Tabell 1). Däremot innebar högre prenatal DDE-exponering ökad risk för att födas för tidigt och för låg födelsevikt i förhållande till födelsevecka (N=2380) [354]. Vid 1, 4 och 7 års ålder var dessutom hög prenatal DDE-exponering relaterad till minskad längd hos barnen (N=1289-1540) [303].

Barnen i studien följdes upp vid flera tillfällen från födseln upp till 7 års ålder. De genomgick bland annat åldersspecifika tester av utveckling, IQ etc (Tabell 2). Vid 8 månaders ålder kunde inga samband mellan prenatal PCB-exponering och mental eller motorisk utveckling påvisas (N=1207) [355]. I tester av intelligens

vid 7 års ålder (N=894) var prenatal exponering för PCBer inte associerad till lägre IQ, och vid 4 års ålder (N=894) observerades t.o.m. vissa positiva samband mellan prenatal PCB-exponering och IQ [353].

Hos ett urval av barn (N=810) undersöktes hörseln vid cirka 8 års ålder, men inget samband mellan prenatal PCB-exponering och ökad risk för försämrad hörsel kunde påvisas [356].

I ytterligare en studie undersöktes eventuella samband mellan prenatal DDE-exponering och risken för kryptorkism, hypospadi och polyteli hos pojkar (N=1137) [357]. Inga signifikanta associationer kunde påvisas.

### **Färöarna 1986-87 och 1994-95**

Två födelsekohorter från Färöarna är intressanta ur epidemiologisk synvinkel. Båda rekryterades med huvudsyftet att studera om exponering för metylkvicksilver påverkar den neurologiska utvecklingen. Befolkningen på Färöarna konsumerar traditionellt valkött och valspäck som innehåller förhöjda halter av både metylkvicksilver och PCB.

Den första kohorten, rekryterad under 1986-87, inkluderar cirka 1000 kvinnor/barn [266, 267]. Navelsträngsblod, navelsträngsvävnad samt hår från både kvinnorna och barnen samlades in. I navelsträngsvävnad analyserades PCB. Den andra kohorten rekryterades mellan 1994 och 1995 och inkluderar 182 födselar [108, 331]. Navelsträngsblod samt blod, hår och bröstmjölk från de deltagande kvinnorna samlades in. PCB analyserades i serum, bröstmjölk och navelsträngsserum, medan metylkvicksilver analyserades i hår och navelsträngsblod.

Barnen i 1986-87 kohorten delades in i grupper beroende på hur många måltider med fisk och val mammorna hade konsumerat per vecka under graviditeten. Födelsevikten och längden ökade med ökande antal fiskmåltider, men bara upp till en ungefärlig konsumtionsnivå på 3 måltider per vecka [358].

I båda kohorterna studerades den neurologiska utvecklingen hos barnen (Tabell 2). Vid 2 veckors ålder var halterna av metylkvicksilver i navelsträngsblod negativt associerade till resultaten i en neurologisk undersökning av barnen i 1994-95 kohorten [331]. Däremot påvisades inga effekter av varken PCB- eller DDE-halterna. Vid 7 års ålder utfördes omfattande neurologiska undersökningar av barnen i 1986-87 kohorten. Vissa samband mellan exponeringen för kvicksilver och PCBer (halter i navelsträngsblod) och resultaten i testerna kunde påvisas [266, 267, 359]. Det är dock svårt att avgöra om kvicksilver eller PCBer är huvudorsaken till de neurologiska effekterna, och det observerade sambandet mellan PCB och kvicksilver i navelsträngsblod gör att ”confounding” kan

misstänkas [266]. Grandjean et al. (2001) menar att de erhållna resultaten indikerar att metylkvicksilvers neurotoxicitet kan vara en större risk för den studerade kohorten än neurotoxiciteten associerad med PCBer [266].

### **Kanada - inuiter**

Bland inuiterna som lever i arktiska Québec utgör fisk och marina däggdjur en betydande del av kosten, och av denna anledning är denna population exponerad för ovanligt stora mängder tungmetaller och PCB och klorerade bekämpningsmedel. Här redovisas resultat från tre epidemiologiska studier som har utförts i denna befolkning:

Inom ramen för en undersökning som pågick under 1989-1990 rekryterades 213 inuitkvinnor i Nunavik [304, 360, 361]. Inom 3 dagar efter förlossningen samlades bröstmjolk in från de kvinnor som ammade sina barn, och den prenatala exponeringen för POPar bedömdes genom analys av PCB, klorerade pesticider, dioxinlika PCB och dioxiner i bröstmjolk från 109 mammor. Barnen följdes upp med medicinska utvärderingar upp till 12 månaders ålder. Ytterligare en studie genomfördes i Nunavik under perioden 1993-1996 och innefattade 490 kvinnor som tackat ja till deltagande i samband med förlossningen [333, 362].

Navelsträngsblod samlades in för analys av bland annat PCB, DDE, HCB, bly och kvicksilver. Vid 5-6 års ålder följdes en del av barnen upp, och i samband med detta togs hår- och blodprover. Slutligen påbörjades en studie under 1995-2001 vars syfte är att utvärdera hur exponering för miljöföroreningar påverkar spädbarns hälsa och utveckling [53, 362, 363]. Även i detta fall tillfrågades gravida inuitkvinnor från Nunavik om de var villiga att delta i studien, och totalt deltog cirka 248 kvinnor. Navelsträngsblod och blod från kvinnorna samlades in vid förlossningen, och efter 1 månad togs även mjölkprover. I proverna analyserades PCBer och klorerade pesticider. I samband med en uppföljning cirka 7 månader efter förlossningen samlades blodprover in från barnen.

I en mindre studie rekryterades 47 moder/barnpar från fiskaresamhällen vid norra stranden av St. Lawrence River i Quebec, Canada och 65 moder/barnpar från urbana områden i närheten [364, 365]. PCB, DDE och kvicksilver mättes i navelsträngsblod. Denna studie, som utfördes mellan 1995-1997, fokuserade på eventuella samband mellan exponering och förändringar av immunologiska parametrar.

I 1989-90 kohorten mättes barnens längd, vikt och huvudomfång vid födseln (Tabell 1). Negativa samband påvisades mellan halterna av PCB, HCB, och PCDD/F TEQ i bröstmjolk och pojkarnas födelselängd, medan positiva associationer observerades mellan bröstmjolkshalterna av PCB TEQ och PCDD/F TEQ och flickornas födelselängd [361].

Studien som genomfördes 1993-96 är den enda som undersökt den neurologiska utvecklingen hos barnen (Tabell 2). Vid 5-6 års ålder följdes cirka 110 av barnen upp med tester av de neuromotoriska funktionerna och av hjärnans processande av visuell information [333, 366]. De neuromotoriska funktionerna var inte signifikant relaterade till varken prenatal (halter i navelsträngsblod) eller postnatal (halter i barnens blod vid testtillfället) exponering för PCBer och klorerade pesticider [333]. Däremot noterades vissa signifikanta samband mellan halterna av PCB 153 i blod hos barnen vid testtillfället och förändringar i testresultaten när det gällde hjärnans processande av visuell information [366].

I 1989-90 kohorten fanns också information om TSH-nivåerna i blod hos barnen vid födseln, men inga signifikanta samband observerades mellan bröstmjölksalterna av PCBer, klorerade pesticider eller dioxiner och dessa nivåer [361] (Tabell 3).

I samtliga tre studier studerades eventuella samband mellan exponering för PCB/DDE och risken för att drabbas av infektioner (Tabell 4). I 1989-90 studien inhämtades information om infektionssjukdomar under det första levnadsåret (N=171), och dessutom bestämdes olika immunologiska parametrar i barnens blod [304]. Resultaten visade att risken att drabbas av öroninflammation var högst bland de barn vars mödrar hade de högsta bröstmjölksalterna av HCB och DDE. Halterna av POPar i bröstmjolk var däremot inte associerade till de immunologiska parametrarna. I studien som genomfördes 1993-96 tog man via läkarjournaler reda på incidensen av infektioner i övre och nedre luftvägarna samt öroninflammation hos barnen (N=343) under de 5 första levnadsåren [332]. Halten PCB 153 i navelsträngsblod användes som mått på prenatal exponering. Signifikant positiva samband observerades mellan prenatal exponering för PCB 153 och risken för öroninflammation och infektioner i de nedre luftvägarna [332]. I 1995-2001 studien samlades information in om infektioner i övre och nedre luftvägarna och mag-tarmkanalen samt öroninflammation under det första levnadsåret (N=199) [53]. Vissa signifikanta samband noterades mellan prenatal exponering för PCB 153 och DDE (halter i moderns blod) och ökad risk för infektioner under de första 6 eller 12 levnadsåren. Risken för att drabbas av infektioner i nedre luftvägarna och den totala infektionsrisken ökade t.ex. med ökande PCB-exponering [53] (Tabell 4).

I studien av barn från fiskaresamhällen efter norra stranden av St Lawrence River fann forskarna 2-3 gånger högre PCB- och Hg-nivåer i navelsträngsblod från fiskarebarnen än från kontroller boende i urbana miljöer i samma område [364]. Bland de många statistiska jämförelserna av immunmarkörer i navelsträngsblod mellan de båda grupperna barn som studerades fann man en lägre procent av "unga" T-hjälparceller, lägre nivåer av plasma IgM, lägre T-cellsproliferation efter mitos-stimulering *in vitro*, samt högre nivåer av plasma IgG bland fiskarebarnen (Tabell 4). Procenten av "unga" T-hjälparceller och T-

cellsproliferation var negativt korrelerad med både PCB och Hg i navelsträngsblod. En negativ korrelation mellan Hg och IgM observerades också [364]. I en mer detaljerad studie av T-cellsproliferationen fann forskarna en lägre sekretion av cytokiner bland fiskarebarnen efter mitogenstimulering [365]. Dessutom erhöles ett negativt samband mellan sekretion av tumörnekrosfaktor- $\alpha$  och PCB i navelsträngsblod [365].

### **Wisconsin**

Mellan 1987 och 1989 rekryterades 1112 gravida kvinnor i åldern 18-35 år från Green Bay-området i Wisconsin, ett område där det förväntades finnas en population med PCB-exponering från fisk fångad i Lake Michigan [305]. Blodprover togs vid det första besöket på mödravården. Totalt accepterade 82 % av de tillfrågade kvinnorna att delta i studien som gällde samband mellan PCB exponering och reproduktiva utfall.

Födelsevikt var det enda utfall för vilken samband med blodhalt av PCB under graviditeten studerades (Tabell 1). Efter justering för potentiella confounders (12 st) så observerades ett positivt samband mellan PCB exponering under fosterstadiet och födelsevikt [305]. Forskarna drog slutsatsen att PCB-exponeringen troligen var mycket lägre bland Wisconsinmödrarna än bland mödrar från Michigan, för vilka en minskad födelsevikt rapporterats med ökad PCB-exponering [340].

### **Californien, USA 1964-67**

Under mitten på 1960-talet rekryterades cirka 20500 gravida kvinnor vid ett besök på mödravården [306]. PCB analyserades i blod från 399 av kvinnorna som samlades in under andra eller tredje trimestern. Majoriteten av kvinnorna var av kaukasiskt eller afro-amerikanskt ursprung.

Nivån av PCB var inte associerad med födelsevikt och längd, och graviditetslängd om båda könen inkluderades i den statistiska analysen (Tabell 1). I analysen justerades resultaten för 13 möjliga confounders. Däremot var omkretsen på de nyföddas huvuden negativt associerat till PCB-exponeringen. När analysen gjordes separat för pojkar och flickor var dock födelsevikten bland pojkar negativt associerad till PCB-exponeringen, även efter justering för graviditetslängd. Sambandet var inte signifikant för flickor. Bland flickor var dock graviditetslängden negativt associerad med exponeringen. En uppföljning av barnens tillväxt vid 5 års ålder visade inte på några signifikanta samband mellan olika tillväxtparametrar och *in utero* PCB-exponering, men separat analys av resultaten för pojkar och flickor visade att flickornas längd minskade med ökad exponering [306].



I en annan publikation undersöktes också om *in utero*-exponering för *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT och *o,p'*-DDT påverkade de ovan beskrivna hälsoutfallen upp till 5 års ålder [367] (Tabell 1). Inga signifikanta samband observerades, förutom en liten ökning av graviditetstid med ökad *p,p'*-DDT och *o,p'*-DDT-exponering.

### **Japan 1998-2000**

I en liten studie av 36 moder/barnpar från Japan mättes PCDD/DF och dioxinlika PCB i bröstmjolk som samlats in cirka 3 månader efter förlossningen [368, 369]. I en liknande studie analyserades 71 prover på PCDD/DF/PCB och 75 prover på klorerade pesticider, bland annat *p,p'*-DDT och *p,p'*-DDE [370, 371]. Studien utökades ytterligare under 1999-2000 då 415 moder/barnpar rekryterades från olika områden i Japan [372]. Där ingick också en grupp barn som fått modersmjölksersättning (N=53). Ett år efter födseln samlades blodprov in från barnen och halter av sköldkörtelhormoner och antal av olika typer av vita blodkroppar analyserades. Exponering för total-TEQ och total-DDT uppskattades från halterna i bröstmjolk samt amningslängden.

I en del av den sistnämnda kohorten (N=240) studerades sambanden mellan dioxinexponering under fosterstadiet och födelsevikt [307] (Tabell 1). En negativ korrelation observerades, men efter justering för potentiella confounders så försvann det signifikanta sambandet [307].

Enkel korrelationsanalys i den mindre studien visade att kvoten mellan CD4<sup>+</sup> (T-hjälparceller) och CD8<sup>+</sup> (T-cytotoxiska celler) ökade med ökad total TEQ-exponering (Tabell 4). Halterna av sköldkörtelhormonerna T3 och T4 minskade också med ökad TEQ-exponering [368, 369] (Tabell 3). Nivåerna av TSH och TBG var inte associerade med exponeringen. I den större studien observerades en liknande negativ korrelation för T4, medan korrelationen för TSH var positiv [370]. Sambanden för T3 och TBG var inte signifikanta. För DDT-exponering under amningsperioden observerades ett negativt samband med halt av T3, T4 och TBG [371] (Tabell 3). Ett negativt samband mellan bröstmjolkexponering för DDT och procent av B-celler och T-hjälpar celler erhöles också [371] (Tabell 4). I den tredje studien 1999-2000 fann man ingen skillnad i nivåer av sköldkörtelhormoner mellan barn som ammas och barn som fått modersmjölksersättning [372]. I motsats till de tidigare mindre studierna såg forskarna i den nya större studien inga signifikanta samband mellan PCDD/DF/PCB-exponering under amningsperioden och hormonnivåer [372] (Tabell 3).

### **Spanien**

Mellan 1997 och 1999 rekryterades två moder/barnkohorter från Ribera d'Ebre (N=70) och Menorca (N=405) i Spanien [373, 374]. Navelsträngsblod och

bröstmjölk analyserades på PCB och klorerade bekämpningsmedel. Det ena området (Ribera d'Ebre) är förorenat med HCB och en del av mödrarna hade utsatts för yrkesexponering för HCB [373].

I området som var förorenat med HCB observerades ett negativt samband mellan HCB i navelsträngsblod och de nyföddas längd, även efter justering för potentiella confounders [308] (Tabell 1). Inga samband observerades för födelsevikt och huvudomkrets. För PCB och  $p,p'$ -DDE observerades inga samband med tillväxtparametrarna.

Barnens neurologiska utveckling under det första året studerades också [375] (Tabell 2). Två tester utfördes på barnen vid 13 månaders ålder, Bayley Scales of Infant Development, som indelas i två delar som testar mental och psykomotorisk utveckling.  $p,p'$ -DDE-nivåerna i navelsträngsblod var negativt associerat till både mental och psykomotorisk utveckling hos barnen, även efter justering för potentiella confounders [375]. Inga statistiskt säkerställda samband erhöles för PCB och HCB. I ett annat test, kallat Griffith Mental Development Scales, erhöles negativa samband mellan  $p,p'$ -DDE och utfallet i det motoriska och sociala testen, samt i performancetestet. Även i detta test sågs inga samband för PCB och HCB.

En studie av kognitiv utveckling och DDT-föreningar vid 4 års ålder gjordes på båda kohorterna från det HCB-förorenade området och från Menorca [334] (Tabell 2). McCarthy Scales of Children's Abilities användes för att testa kognitiv utveckling, och testet kan delas upp i 18 delar baserat på 6 olika skalor (generell kognitiv, verbal, perceptiv-performance, kvantitativ, minne och motorisk). Nya skalor konstruerades dock genom olika kombinationer av de 18 delarna av testet (verbalt minne, arbetsminne, korttidsminne och utförandefunktion [334]. Nivåerna av  $p,p'$ -DDT och  $p,p'$ -DDE var något högre på Menorca (ej signifikant) och kvoten DDT/DDE var signifikant högre på Menorca. När resultaten analyserades för de två kohorterna separat, var resultaten av flera av testerna negativt associerade med  $p,p'$ -DDT i navelsträngsblod även efter justering för potentiella confounders, medan sambanden för  $p,p'$ -DDE i de flesta fall inte var signifikanta [334].

Samband mellan nivåer av PCB och DDE och sköldkörtelhormoner i navelsträngsblod studerades också bland barnen från det HCB-förorenade området [376] (Tabell 3). Inga statistiskt säkerställda samband observerades dock.

Samband mellan prenatal exponering för  $p,p'$ -DDE, PCB och HCB och risk för astma studerades vid 4 och 6 års ålder bland barnen från Menorca [377, 378] (Tabell 4). Astma definierades som väsande andning vid 4 års ålder, väsande andning under längre tid och astmadiagnos av läkare. Risken för väsande andning vid 4 års ålder ökade med ökad DDE-exponering, även efter justering för potentiella confounders. Risken för astma diagnos av doktor var dock ej

signifikant associerad med DDE-exponeringen. Inga samband erhöles heller för de olika måtten på astma och exponering för PCB och HCB [378]. Barnen följdes upp vid 6 års ålder och då var sambanden inte längre signifikanta.

### **Fiskkonsumenter-Michigan**

Mellan 1973 och 1991 utfördes tre blodprovtagningar av fritidsfiskare (både kvinnor och män) från Michigan, USA, där PCB- och *p,p'*-DDE-halterna analyserades [309]. Vid telefonintervjuer insamlades information om livsstilsfaktorer och medicinska faktorer.

Bland de 168 barn som hade fötts 1968 och senare inom kohorten studerades samband mellan moderns nivåer av PCB och DDE vid provtagningen närmast födseln och födelsevikt [309] (Tabell 1). Forskarna fann en minskad födelsevikt bland barn som hade mödrar med de högsta PCB-nivåerna, efter justering för potentiella confounders. Endast 7 barn föddes inom denna högst exponerade gruppen. Inga samband med *p,p'*-DDE erhöles [309].

I en annan studie undersöktes könskvoten bland barnen till männen i kohorten [379]. Forskarna fann 208 barn som fötts efter 1963 inom kohorten, där också PCB och *p,p'*-DDE mätts i fädernas blod. Exponeringen delades upp i två nivåer (låg och hög) med ungefär lika många barn i varje grupp. Fler pojkar än flickor föddes i familjer där männen klassificerats i den högexponerade gruppen, efter justering för potentiella confounders. För *p,p'*-DDE sågs inga samband, och mödrarnas halter av miljöföroreningarna var inte associerade med könskvoten hos avkomman [379].

### **Michigan PBB-kohort**

Polybromerade bifenyler (PBB) har använts som flamskyddsmedel, och 1973 skedde en olycka där PBB av misstag blandades i djurfoder [380]. En kohort av exponerade individer bildades och blodprov togs vid flera tillfällen mellan 1976 och 1981. PBB och PCB mättes i blodet. Bland flickebarn som fötts av kvinnor inom kohorten mellan 1973 och 1992 (N=308) undersöktes längd och vikt, som mättes av familjerna själva under 1997-98. Familjerna svarade också på en enkät gällande livsstilsfaktorer och medicinska faktorer. Barn som var över 18 år svarade också på en telefonintervju. PBB-halten i blodet vid graviditet uppskattades från den uppmätta nivån 1976-81 och halveringstiden för PBB i kroppen. PCB-halten vid första mätningen användes som mått på PCB-nivå under graviditeten. Bland de som lämnat flera blodprover sågs ingen tidstrend för PCB.

Inga samband observerades mellan PBB-exponering under fosterstadiet och längd och vikt bland flickorna/kvinnorna. För PCB observerades en lägre vikt bland flickorna/kvinnorna som fötts av mödrar med PCB-nivåer över medianen [380].

## Epidemiologi - män och kvinnor

### Cancer

#### *Endometriecancer*

I en svensk populationsbaserad retrospektiv fall-kontrollstudie av endometriecancer mättes 10 klorerade bekämpningsmedel, bland annat DDT och dess metabolit *p,p'*-DDE, samt 10 PCB kongener bland 154 kvinnor som insjuknat i endometriecancer och 205 friska kontroller [381]. Kvinnorna bodde i regionerna efter svenska ostkusten och runt Väner och Vättern. Vissa PCB-föreningar och klorerade bekämpningsmedel misstänks ha en östrogen effekt. Eftersom östrogenbehandling är en stark riskfaktor för endometriecancer är denna typ av cancer därför intressant att studera i samband med exponering för miljöföreningarna [381]. De deltagande kvinnorna hade aldrig genomgått östrogenbehandling. Cancerfallen hade signifikant högre halter av *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE,  $\beta$ -HCH, oxyklordan och PCB-kongenern CB 28 i blodserumfett än kontrollerna. När resultatet justerades för skillnader i ålder och body mass index (BMI: ett mått på kroppsbyggnad) mellan fall och kontroller så fann forskarna inga statistiskt säkerställda samband mellan kroppsbelastning av PCB och klorerade bekämpningsmedel och risk för endometriecancer [381]. Halterna av PCB 153 bland kontrollerna varierade mellan 60-600 ng/g serumfett medan halten av *p,p'*-DDE varierade mellan 110-2310 ng/g serumfett (Tabell 20) [381]. Blodproverna på fallen togs efter insjuknande men innan behandling hade satts in. Forskarna drog slutsatsen att det inte var sannolikt att sjukdomen hade påverkat serumhalten av miljöföreningarna på ett sådant sätt att det påverkat resultaten. Om sjukdomen påverkat omsättning och distribution av miljöföreningarna i kroppen så skulle det sannolikt ha resulterat i högre serumnivåer än hos kontrollerna. [381].

I en mindre svensk retrospektiv studie av 76 fall av endometrie-cancer och 39 kontroller analyserade 37 olika PCB kongener, 8 olika klorerade bekämpningsmedel och 10 olika kongener av PBDE i fettvävnad [88]. Proverna togs under operation av fallen och kontrollerna (benign sjukdom). Inga statistiskt säkerställda samband mellan cancerrisk och kroppsbelastning av miljöföroreningarna upptäcktes. Forskarna drog slutsatsen att studien baserades på få fall och kontroller, att det var ett problem att kontrollerna hade en sjukdom som är hormonkänslig (hyperplasi i endometriet) [88].

En retrospektiv studie av 90 endometrie-cancerfall och 90 kontroller, boende i USA, analyserade 27 PCB kongener, 4 DDT-föreningar, och 13 andra klorerade bekämpningsmedel/metaboliter [382]. Inga statistiskt säkerställda samband erhöles mellan kroppsbelastning av miljöföroreningarna och risk för endometrie-cancer.

### **Bröstcancer**

Bröstcancer är den cancerform som studerats mest i samband med PCB- och DDE-exponering. Flera nordiska studier har dock publicerats. Blodprover som samlats in 1976-78 från en dansk kohort på 7712 kvinnor utnyttjades för att studera om PCB och klorerade bekämpningsmedel är riskfaktorer för bröstcancer [383]. Under 17-års uppföljning insjuknade 268 kvinnor i invasiv bröstcancer. Varje cancerfall matchades mot två kontroller från samma kohort, och blod från 240 kvinnor med cancer samt 477 kontroller analyserades för total PCB-halt, samt halt av bland annat *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE,  $\beta$ -HCH och dieldrin. Studien fann inga signifikanta samband mellan kroppsbelastning av miljöföroreningarna och risk för bröstcancer, utom för dieldrin. Risken för bröstcancer ökade med ökad kroppsbelastning av dieldrin, och forskarna drog slutsatsen att studien gav stöd för att vissa föreningar, såsom dieldrin, är en riskfaktor för bröstcancer. Studien gav dock inget stöd för att PCB eller DDT-föreningar skulle vara riskfaktorer för denna typ av cancer. En analys av eventuella synergistiska effekter av olika klorerade miljöföroreningar gav inga signifikanta samband [383].

I en norsk studie utnyttjades en kohort på över 25 000 kvinnor från den allmänna befolkningen som lämnat blodprov under perioden 1973-1991 [384]. I ett försök att inkludera så många potentiellt yrkesexponerade kvinnor eller kvinnor med hög exponering av andra orsaker, var kvinnor som förvärvsarbetat eller bott på en bondgård överrepresenterade i kohorten. I en prospektiv studie matchades 150 kontroller till 150 bröstcancerfall (fram till 1993) och bland annat PCB, dieldrin och *p,p'*-DDE mättes i blod. Studien fann inga bevis för högre PCB och DDE-nivåer bland cancerfallen jämfört med kontrollerna, även efter justering av resultaten med potentiella confounders [384]. Man kunde inte bekräfta det danska fyndet av ökad bröstcancerrisk med ökad dieldrinexponering. Forskarna påpekade dock att bröstcancerrisker orsakade av mer lätt-metaboliserade PCB inte kunde

utvärderas, samt att det fortfarande saknas studier av potentiellt känsliga grupper, till exempel kvinnor med en genotyp av CYP1A1 som induceras mer av vissa PCB än andra genotyper. Dessutom ansåg forskarna att det saknades studier bland kvinnor med kroppsbelastningar som ligger över den generella bakgrunden [384].

I en uppföljning av den danska kohorten mättes PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter i blod som samlats in 1981-83 [385]. Det tidigare fyndet av en ökad risk med ökad kroppsbelastning av dieldrin kunde inte följas upp eftersom en majoritet av proverna från den andra provtagningen hade halter under kvantifieringsgränsen. Ett statistiskt säkerställt samband erhöles mellan en förhöjd medelhalt av *p,p'*-DDT vid de två mätningarna och en ökad risk för bröstcancer, efter justering med möjliga confounders. Kvinnor med den högsta kroppsbelastningen av den enskilda PCB-kongenern PCB 138 hade också en förhöjd risk att insjukna i bröstcancer. Risken var dock inte förhöjd om resultaten endast justerades för eventuella skillnader i ålder mellan fall och kontroller.

Samma kohort användes för att studera om PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter påverkar dödligheten i bröstcancer [386]. Även i denna studie användes de båda blodproverna som togs med några års mellanrum. Forskarna ville testa hypotesen om att vissa av föroreningarna skulle kunna påverka maligna celler som inte avdödas av cancerbehandlingen. En hög blodnivå av dieldrin var associerad med en ökad risk för dödlighet i bröstcancer, även efter justering med potentiella confounders. Inga andra av de analyserade föroreningarna var signifikant associerade till ökning eller minskning i risk för död.

I en studie av hypotesen att PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter skulle vara inblandade i utvecklingen av östrogenreceptorpositiv (ERp) bröstcancer utnyttjades samma danska kohort som tidigare [387]. Studien observerade en ökad cancerrisk med ökad dieldrinexponering hos kvinnor med östrogenreceptornegativ (ERn) bröstcancer. I övrigt erhöles inga statistiskt säkerställda samband, utom en ökad risk för ERp bröstcancer bland kvinnor med den högsta kroppsbelastningen av PCB. Slutsatsen drogs att resultaten inte stödjer hypotesen att potentiellt östrogena miljöföroreningar skulle kunna öka risken för utveckling av ERp bröstcancer. Fynden av en ökad risk för ERn bröstcancer med ökad kroppsbelastning av dieldrin ansågs vara osäker på grund av få fall av ERn cancer [387].

I ytterligare en studie av den danska kohorten fann forskarna att mutationer i tumörsuppressorgen p53 inte tycktes påverka sambanden mellan kroppsbelastning av PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter och risken för insjuknande och dödlighet i bröstcancer [388]. Eftersom studien baserades på ett fåtal fall med muterad p53, drog forskarna slutsatsen att resultaten från studien är osäkra. [388].

I en annan dansk kohort, bestående av över 29000 kvinnor som rekryterades mellan 1993 och 1997, togs fettbiopsier för analys av klorerade bekämpningsmedel/metaboliter [389]. Kvinnorna följdes upp under i medeltal 4,8 år, och under denna tid hade 434 kvinnor, som genomgått klimakteriet, insjuknat i bröstcancer. Lika många kontroller, som ej insjuknat i cancer, matchades till fallen. Forskarna mätte 18 PCB-kongener, och 14 klorerade bekämpningsmedel/metaboliter (bland annat DDT-föreningar, HCB, dieldrin och  $\beta$ -HCH) i kroppsfettet. Inga statistiskt säkerställda samband erhöles mellan uppmätt kroppsbelastning av enskilda PCB-kongener och risk för bröstcancer. För kvinnor med ERn bröstcancer erhöles dock ett negativt samband med PCB, d.v.s. risken för bröstcancer sjönk med ökad kroppsbelastning av PCB [389]. Risken för ERp bröstcancer var inte associerad till kroppsbelastningen av PCB. För de klorerade bekämpningsmedlen/metaboliterna observerades minskade risker för bröstcancer med ökad kroppsbelastning av  $\beta$ -HCH, oxyklordan och HCB, även efter justering för potentiella confounders. Även här sågs en minskad risk för ERn bröstcancer med ökad exponering för *p,p'*-DDE,  $\beta$ -HCH, oxyklordan, *trans*-nonaklor och HCB. Studien kunde inte bekräfta sambandet mellan kroppsbelastning av dieldrin och risk för bröstcancer som observerats i den tidigare danska kohorten [383, 389].

En liten svensk retrospektiv studie (22 fall och 19 kontroller med benign sjukdom) av samband mellan halt av PCDD/DF, PCB och klorerade bekämpningsmedel och risk för insjuknande i bröstcancer publicerades 1996 [390]. Även om författarna hävdade att fallen hade högre nivåer av oktaklorerade dioxiner än kontrollerna så var skillnaderna inte statistiskt säkerställda efter justering för möjliga confounders [390].

Flera reviewartiklar har sammanfattat den stora mängd studier som publicerats internationellt gällande samband mellan PCB/klorerade bekämpningsmedel och bröstcancer [120, 121, 391]. Författarna av dessa genomgångar av litteraturen har alla kommit till slutsatsen att den sammanlagda litteraturen inte stöder hypotesen att exponering av vuxna människor för PCB och DDT-föreningar orsakar bröstcancer [120, 121, 391-394]. Några få studier antyder dock att kvinnor med en viss genotyp av CYP1A1 skulle kunna vara mer känsliga för höga PCB-exponeringar [395-399]. De studier som hittills genomförts har dock varit för små för att möjliggöra säkra slutsatser i denna fråga.

### ***Mjukdelscancer***

Dioxiner har i svenska studier från 1970-80-talen pekats ut som en riskfaktor för mjukdelscancer [400-403]. Exponeringsanalysen i dessa studier baserades på studiedeltagarnas svar i frågeformulär och i vissa fall kompletterande telefonintervjuer, vilket gör att slutsatserna om eventuella samband mellan sjukdom och dioxinexponering blir mycket osäkra. Samband mellan dioxinexponering och mjukdelscancer har också studerats i yrkesexponerade kohorter. I flera av dessa var antalet fall av mjukdelscancer för få för att tillåta statistisk analys [139, 217, 404]. I de andra studierna var antal fall något flera men slutsatserna om eventuella samband mellan dioxinexponering och sjukdom var fortfarande osäkra [140, 405, 406].

I en nyligen publicerad finsk studie av dioxiner som riskfaktorer för mjukdelscancer analyserades PCDD/DF i kroppsfett från 110 patienter med sjukdomen och 227 kontroller som opererats för blindtarmsinflammation [407]. Medelhalten av PCDD/DF bland deltagarna var 33 pg TEQ/g fett (spridning: 1-146 pg/g fett). Den statistiska analysen pekade inte mot några ökade risker för mjukdelscancer med ökad kroppsbelastning av PCDD/DF. Istället tycktes risken vara högst i den grupp som hade lägst kroppsbelastning (OR=1) [407]. En liknande trend erhöles när dioxinlika PCB inkluderades i analysen [408].

### ***Non-Hodgkin's lymfom***

En mindre svensk fall-kontrollstudie av non-Hodgkin's lymfom (NHL) analyserade 36 PCB kongener, *p,p'*-DDE, HCB, fyra olika klordanföreningar/metaboliter och PBDE 47 från fettvävnad eller blod [87]. Fall (N=50) och kontroller (N=47) som lämnade fettvävnad rekryterades 1994-97 från ett upptagningsområde omfattande Uppsala och Örebro. Blodprov lämnades av 32 fall och 36 kontroller rekryterade vid Örebro sjukhus och Universitetssjukhuset i Lund 1997-99. Den statistiska analysen av resultaten visade på en ökad risk för sjukdomen vid en kroppsbelastning av immunotoxiska PCB, HCB, vissa av klordanföreningarna och PBDE 47 som var högre än medianhalten bland alla deltagare, även efter justering för ålder, kön, BMI och typ av biologiskt prov (fettvävnad eller blod). Vilka PCB-kongener som betraktades om immunotoxiska anges ej i studien. Kroppsbelastningen av summan av alla PCB och *p,p'*-DDE var inte signifikant associerad med en ökad risk för NHL. I en multivariat analys var endast sambandet mellan PBDE 47 och en ökad risk för NHL fortfarande signifikant. Bland studiedeltagare med en hög titer av antikroppar mot Epstein-Barr virus (EBV) antydde en ökad risk för NHL vid hög exponering för de studerade miljöföreningarna [87].

I en annan mindre svensk fall-kontrollstudie av PCB, *p,p'*-DDE, HCB och klordanföreningar som riskfaktorer för en typ av NHL, kallad hårcellsleukemi, rekryterades 54 fall och 54 ålders-, köns- och hemregions-matchade kontroller [409]. Inga statistiskt säkerställda samband erhöles mellan blodhalterna av de



analyserade miljöföreningarna och risk för cancer. För individer med en hög titer av antikroppar för EBV observerades en ökad risk för cancer bland de som hade de högsta halterna av alla de studerade ämnena [409]. Blodprov togs dock många år efter att fallen insjuknat, vilket innebär att det inte går att utesluta att halten av miljöföreningarna bland fallen påverkats av sjukdomen och av behandlingen av sjukdomen.

I USA utfördes en fall-kontrollstudie av PCB och DDT-föreningar och risken för NHL [410]. Bland över 25000 deltagare i en studie av cancer och stroke hade 87 individer fått NHL mellan 1975 och 1989. Blodprov togs på hela kohorten 1974, och totalhalten av PCB och DDT mättes i 74 fall och 147 matchade kontroller som inte hade fått cancer när motsvarande fall insjuknat. Forskarna fann en signifikant ökad risk för NHL (justerat OR: 4,1 (1,4-11,9)) bland de deltagare som hade högst PCB-exponering och ett dos-responssamband var tydligt. Inga signifikanta samband erhöles mellan DDT och NHL. Författarna var försiktiga i sina slutsatser och konkluderade att studien skulle betraktas som hypotesbildande. De påpekade bland annat att de inte kunnat justera sina resultat för potentiella confounders såsom kostvanor och vikt [410].

I ytterligare en publikation gällande samma kohort studerades om exponering för olika klorerade bekämpningsmedel/metaboliter var riskfaktorer för NHL [411]. Inga signifikanta samband mellan kroppsbelastning av miljöföreningarna och NHL observerades. Forskarna drog slutsatsen att studien inte stödde hypotesen att klorerade bekämpningsmedel/metaboliter är viktiga riskfaktorer för NHL. Studiedesignen gjorde dock att det ej gick att dra slutsatser om ämnenas eventuella roll som mindre viktiga riskfaktorer [411].

En populationsbaserad fall-kontrollstudie från USA analyserade ett stort antal PCB-kongener, inklusive dioxinlika PCB, PCDD/DF, och många klorerade bekämpningsmedel/metaboliter hos 100 fall och 100 matchade kontroller [412]. Studiedeltagarna var slumpmässigt utvalda från en större fall-kontrollstudie med förutsättningen att tillräckligt med blod fanns tillgängligt för PCDD/DF-analys. En statistiskt säkerställd ökad risk för NHL med ökad total PCDD/DF/PCB TEQ halt observerades. En separat analys av PCDD, PCDF och PCB TEQ visade att endast trenden för PCDF TEQ var signifikant [412]. Risken att insjukna skiljde sig dock inte när de olika exponeringskvartilerna jämfördes med den lägsta referenskvartilen. En positiv trend mellan kroppsbelastning av vissa PCB och NHL erhöles också. Sambanden mellan NHL och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter var inte signifikanta. Ett problem med studien var att information om en del potentiella confounders, såsom rökning, längd och vikt, saknades hos många av deltagarna. Ett annat problem var att fallen hade lägre nivåer av blodfetter än kontrollerna. Det föreslogs att denna skillnad skulle kunna vara sjukdomsrelaterad eller bero på skillnader i livsmedelskonsumtion dagen före

blodproverna togs. Forskarna drog slutsatsen att det inte går att avgöra om resultaten i studien påverkats av skillnaderna i blodfetthalter [412].

I en annan studie från USA utnyttjades en nationell provbank med fettvävnad som provtagits vid obduktion av avlidna patienter eller under olika operationer under perioden 1969-1983 [413]. PCB och klorerade pesticider/metaboliter analyserades i fett från 175 NHL-fall och 481 kontroller matchade efter ålder kön, boendeort och etnicitet. Fettnivåerna av heptaklorepoxid, oxyklordan, dieldrin, *p,p'*-DDE och  $\beta$ -HCH var positivt associerade till en ökad risk för NHL. De starkaste och mest robusta associationerna erhöles för dieldrin och heptaklor-epoxid. Problem med analys av PCB gjorde att det inte gick att dra säkra slutsatser om eventuella samband med NHL. Författarna till denna studie pekade på flera problem med studiedesignen som försvårade möjligheterna att dra slutsatser om kausalitet för de samband som hittades. Information om viktiga confounders saknades och det faktum att prover ofta tagits efter att studiedeltagarna dött sågs som ett problem. Man hade ingen kontroll av om nivåerna av miljöföroreningarna i fettet verkligen återspeglade de kroppsbelastningar som deltagarna hade innan sjukdomen bröt ut.

### ***Pankreascancer***

Som en del i en större populationsbaserad fall-kontrollstudie av pankreascancer analyserades 11 PCB-kongener, *p,p'*-DDE och andra klorerade bekämpningsmedel/metaboliter i blodfett från 113 fall och 82 ålders- och könsmatchade kontroller [414]. Man fann signifikant högre PCB- och *p,p'*-DDE-nivåer bland fallen jämfört med kontrollerna. Efter justering för möjliga confounders (ålder, kön och etnicitet) kvarstod ett samband med ökad risk för cancer med ökad blodhalt av PCB. Studien hade dock stora problem med den viktminskning som en del av fallen genomgått innan blodproven togs. Dessutom hade fallen lägre nivåer av blodfetter än kontrollerna.

En liten fall-kontrollstudie av pankreascancer utförd i Spanien fann att fall med en så kallad *K-ras* mutation i kodon 12 (N=34), efter justering för potentiella confounders, hade signifikant högre halter av *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT, och de tre PCB-kongenerna PCB 138, PCB 153, PCB 180 än fall som saknade denna mutation (N=17, vild-typ) [415]. En jämförelse med 26 kontroller, som opererats för benigna sjukdomar (ej gastro-intestinala), visade att halterna inte skiljde sig mellan vild-typfall och kontroller. Fall med *K-ras* mutationen hade dock signifikant högre kroppsbelastningar av *p,p'*-DDT och *p,p'*-DDE än kontrollerna [415].

### *Cancer i tjocktarmen och levern*

En uppföljning av dödlighet i cancer bland mer än 14 000 arbetare från USA med potentiell PCB-exponering (mer än 90 dagar) visade ingen ökad risk för död i levercancer (21 fall) jämfört med den generella befolkningen [416].

Sambanden mellan kroppsbelastning av *p,p'*-DDT och *p,p'*-DDE och risk för levercancer studerades i en studie utförd i Kina, där DDT fortfarande används för kontroll av malariamyggan [417]. Blod provtogs under 1984-85 på över 29000 deltagare från den allmänna befolkningen i en studie av matstrupscancer och magsäckscancer och effekter av nutritionell intervention. Fram till maj 2001 hade 186 individer insjuknat i levercancer och blodprover fanns för 168 av dessa fall. DDT-föreningarna analyserades i fallens sparade blodproverna, och i separat blod från matchade kontroller (N=385). Höga kroppsbelastningar av *p,p'*-DDT var associerat till en ökad cancerrisk efter justering för andra viktiga riskfaktorer för levercancer. Inga samband mellan kroppsbelastning av *p,p'*-DDE och cancerrisk observerades. Resultaten antydde att risken var störst för individer med pågående direkt exponering för *p,p'*-DDT [417].

En spansk fall-kontrollstudie av kolorektalcancer (132 fall och 76 kontroller) antydde ett positivt samband mellan blodhalter av PCB-kongenerna PCB 28 och PCB 118 och cancerrisk [418]. För övriga PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter erhöles inga statistiskt säkerställda samband.

### ***Testikelcancer***

I en ekologisk studie av *p,p'*-DDE som en riskfaktor för testikelcancer jämfördes bröstmjölkhalt av *p,p'*-DDE i de nordiska länderna under en 20-årsperiod [419]. Inga större skillnader i bröstmjölkhalt av DDT-metaboliten observerades, och författarna drog slutsatsen att det inte finns någon skillnad i exponering för *p,p'*-DDE under fosterstadiet och tidigt efter födseln mellan de nordiska länderna. Detta fynd ställdes mot den stora skillnaden i incidens av testikelcancer som finns mellan de nordiska länderna, och slutsatsen blev att *p,p'*-DDE sannolikt inte är en viktig riskfaktor för testikelcancer [419].

Flera publikationer redovisar resultat från en svensk fall-kontrollstudie av testikelcancer [420, 421]. Koncentrationerna av 38 PCB-kongener, *p,p'*-DDE, HCB och 6 klordanföreningar analyserades i blod från både fall (N=61) och åldersmatchade kontroller (N=58), som kom från den allmänna befolkningen. Blod togs också från mödrar till 44 fall och 45 kontroller. Inga samband mellan kroppsbelastning för miljöföreningarna och cancer erhöles bland männen, utom en ökad risk för en av klordanföreningarna efter justering för ålder och BMI. Däremot observerades en ökad risk för cancer om mamman hade en kroppsbelastning av PCB, HCB och två klordanföreningar som var högre än

medianen bland mödrarna till kontrollerna. Forskarna spekulerade att mödrarnas kroppsbelastning av miljöföreningarna vid tiden för sönerns insjuknande i cancer återspeglade den kroppsbelastning som mödrarna haft under graviditeten många år tidigare.

I en annan publikation om samma kohort hade PCB-föreningarna grupperats efter misstänkt biologisk aktivitet [421]. Inga signifikanta samband erhöles mellan nivåer av de olika PCB-grupperna hos männen och cancer. En ökad risk för cancer observerades om mamman hade en kroppsbelastning av enzyminducerande PCB och PCB TEQ som var högre än medianen bland mödrarna till kontrollerna. En tredje artikel rapporterade ett liknande samband för PBDE [420].

### ***Prostatacancer***

En svensk studie av PCB, HCB, *p,p'*-DDE, 6 olika klordanföreningar, och PBDE som riskfaktorer för prostatacancer utfördes på 58 fall och 20 kontroller som undersöktes för benign sjukdom [422]. Miljöföreningarna analyserades i fettbiopsier. En ökad risk för cancer observerades för deltagare med halter av PCB 153 och en klordanförening över medianen bland kontrollerna. I övrigt observerades inga signifikanta samband. I gruppen som hade högre nivåer av prostataspecifikt antigen (PSA) observerades starkare samband mellan cancer och kroppsbelastningar av miljöföreningarna [422].

I en mindre fall-kontrollstudie (58 fall och 99 kontroller) från USA fann ett positivt samband mellan risk för prostatacancer och blodhalter av PCB-kongenern PCB 180 och metaboliten oxyklordan efter justering för ålder, BMI och prostatit [423]. Inga samband erhöles för de andra 29 PCB-kongenerna och 17 klorerade bekämpningsmedlen/metaboliter. I ytterligare en publikation gällande samma studie studerades samband mellan halter av olika PCB-grupper och risk för prostatacancer [424]. Ett positivt samband erhöles mellan blodhalter (färskvikt) av tre olika grupper av PCB-kongener, efter justering för ålder, BMI och prostatit. När resultaten justerades för blodfettsnivåer var sambanden inte statistiskt säkerställda längre [424].

### **Diabetes**

Bland 205 äldre svenska kvinnor, som hade varit kontroller i en endometrieccancerstudie (se ovan), undersöktes vilka livsstilsfaktorer och medicinska faktorer som var associerad till kroppsbelastningen av PCB och klorerade bekämpningsmedel. Endast 7 kvinnor uppgav i enkätsvar att de hade diabetes (typ okänd) och efter justering för andra påverkande faktorer hade kvinnorna med diabetes signifikant högre medelnivåer av HCB i blodfettet (30 % högre) jämfört med kvinnor som uppgav att de inte hade diabetes. För de andra analyserade miljöföreningarna erhöles inga statistiskt säkerställda skillnader,

även om medelhalterna i allmänhet var högre bland diabetikerna. Författarna drog slutsatsen att det är sannolikt att sjukdomen påverkat nivåerna av miljöföreningarna i blodet [51].

Mellan 1999 och 2002 analyserades PCB 153, 1,2,3,4,6,7,8-heptaklorodibenzo-*p*-dioxin, 1,2,3,4,6,7,8,9-oktaklorodibenzo-*p*-dioxin, oxyklordan, *p,p'*-DDE och *trans*-nonaklor hos över 2000 vuxna män och kvinnor (ålder  $\geq 20$  år) i en nationell hälsostudie i USA [425]. Bland dessa studiedeltagare hade 217 individer diabetes (typ ej specificerad). Risken för diabetes var starkt associerad med kroppsbelastningen av alla sex miljöföreningarna, efter justering för ålder, kön, etnicitet, socialgrupp, BMI och midjemått. Ytterligare justering för triglycerider, kolesterol, fettintag och rökning påverkade inte resultaten. Studien är behäftad med samma problem som de andra studierna eftersom blodproverna togs när fallen redan insjuknat.

En studie av gravida kvinnor från USA med typ 2 diabetes (44 kvinnor) hade 30 % högre medelhalter av PCB än 2201 gravida som inte hade diabetes, efter justering för potentiella confounders [426]. Ett positivt dos-respons samband erhöles också. Liksom studierna ovan kunde forskarna inte avgöra om den högre kroppsbelastningen berodde på sjukdomen eller vice versa [426].

En studie av 257 män och kvinnor från den allmänna befolkningen i Belgien rapporterade också att 9 individer med diabetes hade signifikant högre nivåer av PCDD/DF, dioxinlika PCB och icke-dioxinlika PCB [204].

### **Osteoporos**

I en studie av samband mellan kroppsbelastning av PCB och klorerade bekämpningsmedel/metaboliter och bentäthet bland 115 män från Uppsala i åldern 40-75 år analyserades 10 PCB-kongener, 5 DDT-föreningar och 6 andra klorerade bekämpningsmedel/metaboliter i blodserum [162]. Studien rapporterade inga klara samband mellan bentäthet (3 olika mätmetoder) på tre olika ställen i skelettet och kroppsbelastning av de olika . Ett svagt negativt samband mellan kroppsbelastning av *p,p'*-DDE och bentäthet observerades dock.

I en mindre studie av samband mellan bentäthet och kroppsbelastning av *p,p'*-DDE bland 68 stillasittande äldre kvinnor i Australien observerades en sänkt bentäthet med ökad kroppsbelastning av miljöföreningen [163]. Sambandet kvarstod efter justering för ålder och östrogenbehandling.

Ytterligare en studie från USA har publicerats, där eventuella samband mellan *p,p'*-DDE exponering och bentäthet undersöktes bland 103 kvinnor [164]. Forskarna fann inga säkra samband mellan exponering och bentäthet.

## Reproduktion

### *Pubertetsålder*

Bland 156 14-åriga pojkar från Färöarna undersöktes samband mellan pubertetsutveckling och PCB-exponering under fosterstadiet [213]. Inga statistiskt säkerställda samband observerades mellan PCB-exponering och utveckling av könsbehåring och könsorgan.

I en uppföljning av barnen som ingick i North Carolina-kohorten undersöktes längd och vikt vid tiden för pubertet samt pubertetsålder bland 316 flickor och 278 pojkar [345]. Inga signifikanta samband erhöles mellan exponering för PCB och *p,p'*-DDE *in utero* och under amningsperioden och pubertetsålder, samt vikt och längd vid pubertet. Bland pojkarna sågs heller inga samband mellan exponering tidigt i livet och pubertetsålder. De pojkar som haft högst exponering för *p,p'*-DDE hade signifikant högre vikt vid pubertet än de lägst exponerade pojkarna.

Inga samband mellan DDT-exponering under fosterstadiet och längd, vikt, BMI, och mognad av benstomme vid pubertet observerades bland 304 pojkar i en annan studie från USA [427].

En belgisk studie av flickor som behandlades mot tidig pubertet, fann forskarna att en stor andel av flickorna ej var födda i Belgien, i förhållande till förväntad andel [428]. Bland dessa flickor var halten av *p,p'*-DDE i blodet mycket högre än bland flickor som var födda i Belgien som behandlades för samma problem [428]

Bland 200 belgiska tonåringar med en medelålder på 17 år mättes tre *di-orto* PCB och total dioxinlik aktivitet i blod och studiedeltagarnas pubertetsutveckling uppskattades [429]. Ett negativt samband mellan dioxinlik aktivitet i blodet och bröstutveckling hos deltagande flickor (N=77) observerades efter justering för ålder, BMI, preventivmedelsanvändning och föräldrarnas socialgrupp [429]. Inga samband sågs för utveckling av pubeshår och dioxinlik aktivitet och halt av *di-orto* PCB i blodet bland flickorna, samt bröstutveckling och *di-orto* PCB. Bland pojkarna erhöles ett negativt samband mellan utveckling av könsorgan och halt av PCB 138 i blodet, samt utveckling av behåring och PCB 153 och PCB 180. Inga samband med dioxinlik aktivitet observerades för pojkarna.

Bland 151 kvinnor, som var barn till kvinnor ingående i en kohort av högkonsumenter av fisk från De stora sjöarna i USA, observerades en minskad

ålder vid puberteten med en ökad  $p,p'$ -DDE-exponering under fosterstadiet [430]. Inget samband erhöles för PCB. Efter justering för kroppsstorlek vid puberteten var sambandet med  $p,p'$ -DDE inte längre signifikant [430].

En minskad ålder vid puberteten med ökad totalhalt av DDT-föreningar i blod observerades hos icke-rökande kinesiska textilarbetare (N=466) [431]. Resultaten var justerade för potentiella confounders. Kvinnorna provtogs flera år efter puberteten.

Bland 138 flickor från Akwesasne Mohawk Nation i USA och Canada i åldrarna 10-17 år var blodhalten av  $p,p'$ -DDE inte associerad till pubertetsålder [432]. För gruppen PCB som klassificerats som potentiellt östrogena observerades ett negativt samband med pubertetsålder, även efter justering för potentiella confounders [432].

### ***Menstruationscykel***

Bland 2314 kvinnor från USA som provtagits vid graviditet under 1960-talet observerades en ökad menstruationscykellängd med ökad blodhalt av total-PCB [433]. Kvinnorna utfrågades om bland annat menstruation vid provtagningstillfället. Inga statistiskt säkerställda samband observerades mellan PCB-halt och oregelbundna cykler, blödningslängd, blödningsmängd och menstruationsmäta. Inga samband observerades mellan  $p,p'$ -DDE-halt och menstruationsparametrarna, förutom en ökad risk för oregelbunden menstruation bland kvinnor som var gravida med sitt första barn och bland kvinnor som fött sitt senaste barn för mer än 2 år sedan [433].

I en mindre studie av menstruationscykel bland 50 kvinnor från USA, födda i sydostasien, observerades inga samband mellan blodhalter av PCB och total cykellängd samt längd på follikulär fas och luteal fas [170]. Studien omfattade en tidsperiod på 3 menstruationer. För  $p,p'$ -DDT och -DDE erhöles inga statistiskt säkerställda samband, förutom ett positivt samband mellan längd på luteal fas och ökad  $p,p'$ -DDE-halt om en kvinna med väldigt lång menstruationscykel uteslöts i referensgruppen med lägst exponering [170].

Totalhalt av DDT-föreningar i blod var positivt associerat till ökad risk för att ha haft minst en kort menstruationscykel (<21 dagar) under det senaste året bland 466 kinesiska textilarbetare, efter justering för potentiella confounders [431]. Sambanden blev starkare när 64 kvinnor exkluderats på grund av alkoholvanor, missfall, abort, användning av oralt preventivmedel eller spiral. Inga samband mellan DDT-exponering och risk för minst en lång menstruationscykel observerades [431].

### **Könshormoner**

Samband mellan blodhalter av könshormoner hos kvinnor är normalt sett svårstuderade eftersom nivåerna varierar kraftigt under menstruationscykeln. Under graviditetens tredje trimester är dock nivåerna mer stabila. I en liten studie av samband mellan kroppsbelastning av PCDD/DF/PCB och förändringar av östrogenmetabolism hos 50 gravida kvinnor fann forskare från Taiwan signifikant negativa associationer mellan kvoten av två östrogenmetaboliter (4-OH-E<sub>2</sub>/<sub>2</sub>-OH-E<sub>2</sub>) blodhalter av TCDD, 1,2,3,7,8-pentaCDD, total PCDD, total PCDF och total TEQ i sen graviditet [169]. Efter justering för ålder och övriga dioxiner och PCB kvarstod sambanden med TCDD och 1,2,3,7,8-pentaCDD, men ej sambanden med total PCDD- och PCDF-TEQ.

I en mindre studie av hormonnivåer under menstruationscykel bland 50 kvinnor födda i sydostasien men boende i USA observerades inga samband mellan blodhalter av PCB och hormonnivåer (östrogen och progesteron) under menstruationen [170]. Studien omfattade en tidsperiod på 3 menstruationer. För *p,p'*-DDE erhöles ett negativt samband med progesteronnivåer under luteal fas [170].

I en svensk studie av 305 mönstrande män i 18-21-års åldern var blodhalten av PCB 153 positivt associerad med blodnivåerna av steroidhormonbindande globulin (SHBG) och negativt associerad till kvoten mellan testosteron och SHBG nivåerna efter justering för BMI [212]. Inga associationer observerades för inhibin B, totalhalt av testosteron, östradiol, FSH eller LH. Sambanden var svaga och forskarna drog slutsatsen att avsaknaden av liknande samband bland äldre män med högre exponering antyder att sambandet beror på slumpen.

Bland 156 14-åriga pojkar från Färöarna undersöktes samband mellan hormonnivåer och PCB-exponering under fosterstadiet [213]. Inga statistiskt säkerställda samband observerades mellan PCB-exponering och nivåer av inhibin B, SHBG, FSH, LH och testosteron.

Nivåer av könshormoner, PCB (89 kongener) och *p,p'*-DDE mättes i blod hos 178 män med olika stor konsumtion av fisk från De stora sjöarna i USA [222]. Nivåerna av SHBG-bundet testosteron var negativt associerade med kroppsbelastningen av total-PCB efter justering för potentiella confounders och uteslutning av 3 individer med leversjukdom. Inga signifikanta samband erhöles mellan PCB och fritt testosteron, estronsulfat, FSH, LH, DHEAS och SHBG [222].

Hormonnivåer (LH, FSH, östradiol, testosteron, SHBG) undersöktes hos män (N=107) som 50 år tidigare exponerats för DDT under en kampanj mot malariamyggan på Sardinien (1946-1950) [434]. Korrelationsanalyser visade inte på några statistiskt säkerställda samband mellan nuvarande blodnivåer av *p,p'*-



DDE och hormonnivåer. Beräknad exponering under malariakampanjen var heller inte korrelerad med nuvarande hormonnivåer [434].

Inga samband mellan DDT-exponering under fosterstadiet och blod nivåer av testosteron och en testosteronmetabolit observerades bland 304 manliga tonåringar från USA [427].

I Thailand undersöktes nivåer av könshormoner hos 97 vuxna män och samtidigt mättes nivåerna av DDT-föreningar [435]. Östradiolnivåerna var negativt associerade med *p,p'*-DDE i blodet och positivt associerade med *o,p'*-DDE efter justering för ålder och BMI. Sambanden var dock svaga.

Bland 137 afroamerikanska jordbrukare från North Carolina, USA, studerades sambanden mellan androgena hormoner och blodnivåer av *p,p'*-DDE [436]. Inga säkerställda samband mellan exponering och hormonnivåer upptäcktes.

#### ***Tid till graviditet (TTG)***

I en studie från USA analyserades PCB och *p,p'*-DDE i blod hos 390 gravida kvinnor mellan åren 1959 till 1965 [180]. Kvinnorna bodde i olika delar av landet, och kvinnor som uppgett att de planerat att bli gravida svarade på frågan hur lång tid det tog att bli gravid. Inga statistiskt säkerställda samband mellan PCB- och DDE-exponering och TTG observerades [180].

Bland 289 kvinnor från USA, som svarat på frågor om tid till graviditet vid sista planerade graviditeten, observerades en minskad TTG med ökad *p,p'*-DDE-exponering under fostertiden [181]. För *p,p'*-DDT erhöles ett motsatt samband. Justering för potentiella confounders förändrade inte sambanden [181].

#### ***Missfall***

Bland 388 nygifta kinesiska textilarbeterskor undersöktes om det fanns något samband mellan missfall och blodnivåer av total-DDT [192]. Kvinnorna lämnade dagliga urinprover efter att de slutat använda preventivmedel, vilket gjorde det möjligt att upptäcka tidiga missfall som annars skulle vara svåra att diagnostisera. Bland kvinnorna upptäcktes 128 tidiga missfall och 36 missfall senare under graviditeten. Ett säkerställt positivt samband observerades mellan risk för tidigt missfall och blodnivå av total-DDT. Inga säkerställda samband erhöles för missfall senare under graviditeten.

I en stor studie av 1717 kvinnor från USA, som provtagits under graviditet och vid detta tillfälle tillfrågats om tidigare graviditeter, observerades en ökad risk för missfall med ökad blodnivå av *p,p'*-DDE [191]. Författarna var dock försiktiga i sina slutsatser på grund av att kvinnor som burit sina barn fram till en normal

förlossning kan ha eliminerat mer *p,p'*-DDE ur kroppen än de som fått missfall [191].

Halterna av *p,p'*-DDT och -DDE analyserades i bröstmjolk från 815 kvinnor från Australien som fött sitt första barn [188]. Inga statistiskt säkerställda samband observerades mellan DDT-föreningarna och risken för att tidigare ha fött ett dött barn eller fått missfall. I en mindre studie av 200 mödrar vars bröstmjolk analyserats på PCB observerades inga samband mellan halt i bröstmjolk och risk för att tidigare ha fått missfall eller fött ett dött barn [437].

I Tyskland 1989-93 undersöktes blodnivåerna av PCB, DDT-föreningar och andra klorerade bekämpningsmedel hos 89 kvinnor som fått upprepade missfall och halterna jämfördes med nivåer uppmätta i en referensgrupp som inte fått missfall [189]. Inga skillnader i blodhalter observerades mellan kvinnor som fått missfall tidigt eller sent under graviditeten eller mellan kvinnor som fått två och tre missfall. Kvinnor som fått minst fyra missfall hade dock högre PCB-nivåer än de andra kvinnorna.

I en liten fall-kontrollstudie från Japan, omfattande 45 fall som genomgått minst 3 missfall under första trimestern och 30 kontroller som inte fått missfall eller fött barn, fann inga samband mellan halter av PCB och *p,p'*-DDE i blodserum och risk för missfall [190]. Kontrollernas ålder och BMI skilde sig inte från fallen.

### ***Endometriosis***

PCB och PCDD/F analyserades i blod från 139 infertila kvinnor från Japan [202]. Efter diagnos med lapraskopi delades kvinnorna in i en grupp med endometriosis i stadium II-IV och en kontrollgrupp med stadium 0-I av sjukdomen. Efter justering för potentiella confounders observerades ingen säkerställd ökad risk för stadium II-IV endometriosis med ökad kroppsbelastning av PCB och PCDD/F [202].

I en mindre studie av 40 italienska kvinnor med endometriosis och 40 kvinnor som hade andra gynekologiska problem sågs en ökad risk för endometriosis redan vid, för kohorten, låga blodhalter av PCB [200]. Riskökningen kvarstod efter justering för ålder och rökning.

I en annan liten studie från Belgien undersöktes sambanden mellan risk för peritoneal (N=25) och adenomyotisk endometriosis (N=25) och blodhalt av PCDD/F och dioxinlika PCB [201]. Halterna av PCDD/F och dioxinlika PCB var signifikant högre bland kvinnor med adenomyotisk endometriosis jämfört med kontrollerna (N=21), som var kvinnor utan gynekologiska problem, som rekryterats hos de gynekologer som remitterat endometriosisfallen för utredning. Efter justering för potentiella confounders så erhöles ett signifikant positivt

samband mellan risk för någon av de två sjukdomarna och ökad blodhalt av total-TEQ [201].

Ytterligare en liten studie från Belgien med 10 endometriosisfall och 132 kontroller sågs inga skillnader i PCB- och PCDD/F-nivåer mellan fall och kontroller [204].

Bland 32 kvinnor från USA med diagnostiserad endometriosis och 52 kvinnor som ej hade endometriosis analyserades PCB i blod [203]. En ökad risk för endometriosis observerades för kvinnor med den högsta kroppsbelastningen av PCBer som klassificerats som antiöstrogena. Efter justering för potentiella confounders var denna riskökning ej längre signifikant.

### ***Menopaus***

Bland 874 kvinnor från USA, som var 24 år och äldre och som exponerats för polybromerade bifenyler (PBB) och PCB, undersöktes om blodnivåer (1976-78) av dessa ämnen var associerade med tid till klimakteriet [205]. Kvinnorna tillfrågades 1997 om de haft några menstruationer under det senaste året. Kvinnor som nått menopaus innan exponering uteslöts ur studien. Inga associationer mellan exponering och tid till menopaus observerades [205].

Mellan 1993 och 1996 rekryterades 1407 kvinnor i North Carolina, USA för en fall-kontrollstudie av PCB och DDT-föreningar och bröstcancerriker [206]. I denna studie tillfrågades både fallen och kontrollerna om de slutat att få mens. Om svaret var ja ställdes frågan om varför menssen upphört och vid vilken ålder detta skett. En statistisk analys av samband mellan ålder vid menopaus och blodhalt av PCB visade inte på några säkerställda samband [206]. För *p,p'*-DDE antydde ett positivt samband efter justering för potentiella confounders, det vill säga kvinnor med den högsta DDE-exponeringen var i medeltal 1 år äldre vid menopaus än kvinnor med den lägsta exponeringen. Forskarna var dock försiktiga i sina slutsatser eftersom DDE-halterna i blodet i många fall hade uppmätts långt efter att kvinnorna nått menopaus [206].

I en studie från 1982-84 av samband mellan exponering för DDT-föreningar och ålder vid menopaus bland 219 kvinnor från USA, som redan nått klimakteriet, hade kvinnorna med högst exponering för *p,p'*-DDT i medeltal en lägre ålder vid menopaus än de lägst exponerade kvinnorna [207]. Inga statistiskt säkerställda samband erhöles för *p,p'*-DDE. Som i den föregående studien var forskarna försiktiga i sina slutsatser, eftersom exponeringen hade mätts många år efter att kvinnorna nått klimakteriet. Det kan tänkas att kroppsbelastningen av DDT-föreningar blir lägre hos kvinnor med senare menopaus på grund av en högre eliminering av föreningarna vid menstruationsblödningarna. Vissa potentiellt viktiga confounders, såsom amning, saknades också.

### ***Könskörtelfunktion och spermiekvalitet***

Bland 305 månstrande män mellan 18-21 år observerades en svag men statistiskt signifikant korrelation ( $r=-0,13$ ) mellan blodnivåer av PCB 153 och procent motila spermier [212]. Testikelvolym, semenvolym, spermiekoncentrationer och spermieantal var inte signifikant korrelerade med PCB 153. Sambanden påverkades inte nämnvärt vid justering för potentiella confounders, såsom rökning och BMI.

Bland 156 14-åriga pojkar från Färöarna sågs inga statistiskt säkerställda samband mellan testikelstorlek och PCB-exponering under fosterstadiet [213]. Dessutom observerades inga samband mellan PCB-exponering och kryptorkidism (N=19), samt spermaturia (spermier i urinen) (N=58).

Spermiekvalitet undersöktes på 29 sjukhuspatienter med bakgrunds nivåer av PCB och  $p,p'$ -DDE, bland vilka 11 patienter hade olika typer av problem med kvalitén medan 18 patienter hade normal spermiekvalité [438]. Studien var för liten för att kunna dra några slutsatser om det förelåg några samband mellan spermiekvalité och PCB/DDE-nivåer. I en uppföljande studie av 303 män, som kom från par med fertilitetsproblem, observerades synergistiska interaktioner mellan PCB och vissa ftalater när samband med försämrade spermie mobilitet studerades [214]. För flera andra spermiekvalitetsmått erhöles inga samband.

Fram till år 2000 användes DDT för kontroll av malariamyggan i vissa delar av Mexico. Bland män (N=116) som exponerats under detta arbete undersöktes sambanden mellan exponering och spermiekvalitet [215]. Flera statistiskt säkerställda negativa samband mellan  $p,p'$ -DDE-nivåer i blod och olika spermiekvalitetsmått, såsom procent rörliga spermier, procent spermier med svansskador och ofullständig kromatinkondensation, observerades.

1. Mikroprofil Gris – Kartläggning av mikroorganismer på slaktkroppar 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.
5. Kontroll av rests substanser i levande djur och animaliska livsmedel – Resultat 2005 av I Nordlander, H Green och I Nilsson
6. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N-37, by L Merino and M Åström
7. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T-12 by C Åstrand and L Jorhem
8. Krav på livsmedelsföretagarna – Utbildning i livsmedelshygien
9. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, april 2006 av C Normark och K Mykkänen
10. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Dricksvatten 2006:1, mars av T Šlapokas och C Gunnarsson
11. Rapportering om livsmedelstillsyn 2005 – Tillsynsmyndigheternas rapportering om livsmedelstillsyn av D Rosling
12. Rapportering av dricksvattentillsyn 2005 – Tillsynsmyndigheternas rapportering om dricksvattentillsyn av D Rosling
13. The Swedish Monitoring of Pesticide Residues in Food of Plant Origin: 2005, EC and National Report by A Andersson, A Jansson and A Hellström
14. Kontroll av svenska musselodlingar av I Nordlander
15. Studie av förstföderskor – Organiska miljögifter hos gravida och ammande. Del 2 Bröstmjölksnivåersamt korrelationer mellan serum- och bröstmjölksnivåer av S Lignell, A Glynn, M Aune, P O Darnerud, R Bjerselius och W Becker
16. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N-38 by L Merino and M Åström
17. Proficiency Testing – Food Chemistry, Vitamins in Foods, Round V-4 by H S Strandler and A Staffas
18. Förslag till framtidens nyckelhålmärkning i storhushåll – certifieringssystem och nya kriterier av U Bohman och A L Reuterswärd
19. Riksprojekt 2005: Centralt producerad mat till särskilt och enskilt boende - mikrobiologi och tillämpning av M Lindblad och A Westöö
20. Svenska barns matvanor 2003 – resultat av enkätfrågor av W Becker och H Enghardt Barbieri
21. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Dricksvatten 2006:2, september av T Šlapokas, C Gunnarsson och M Foucard
22. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T-13 by C Åstrand and L Jorhem
23. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, oktober 2006 av C Normark, K Mykkänen, I Tillander och C Gunnarsson

1. Algtoxiner i avsaltat dricksvatten
2. Nationellt tillsynsprojekt 2006 om livsmedelsmärkning
3. Indikatorer för bra matvanor av W Becker
4. Interkalibrering av laboratorier: Mikrobiologi – Livsmedel, januari 2007 av C Normark och K Mykkänen
5. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N-39 by L Merino and M Åström
6. Nutrient Analysis of Dairy Foods and Vegetarian Dishes by M Arnemo, M Arnemo, S Johansson, L Jorhem, I Mattisson, S Wretling and C Åstrand
7. Proficiency Testing: Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T:14 by C Åstrand and L Jorhem
8. Riskprofil: Yersinia enterocolitica av S Thisted Lambertz
9. Riskvärdering av persistenta klorerade och bromerade miljöföroreningar i livsmedel av E Ankarberg, M A, G Concha, P O Darnerud, A Glynn, S Lignell och A Törnkvist



**LIVSMEDELS  
VERKET**

NATIONAL FOOD  
ADMINISTRATION, Sweden

ISSN 1104-7089