

# **Bromerte flammehemmere i blodprøver fra gravide kvinner i Bodø**

**Jon Øyvind Odland**

Arctic Monitoring and Assessment Programme, Oslo, Norway

**Torkjel M Sandanger**

Norwegian Institute for Air Research, Tromsø, Norway

## **Innledning og formål med studien**

Forfatterne har i løpet av de to siste årene levert rapporter om nivåer av “nye” miljøgifter i blodprøver fra gravide kvinner i Nord-Norge og arktiske områder i Russland (SPFO-rapport: 930/2005, TA-2103/2005, ISBN 82-7655-261-7; SPFO-rapport: 963/2006, TA-2184/2006, ISBN 82-7655-290-0). Analytiske problemstillinger knyttet til relativt små blodvolumer i de to første studiene, samt økt fokus på deka- og nona- BDE førte til at dette oppfølgingsstudiet ble initiert. Fokus er her på okta-, nona- og deka BDE og kvalitetssikring av disse data.

I de to første SFT-rapportene syntes de bromerte stoffer å til en viss grad være assosiert med en “sivilisasjonseffekt”, med eksponering til dagliglivets bruksgjenstander samt en mulig relasjon til inntak gjennom kosten. I disse rapportene ble det også påvist relativt store forskjeller mellom de russiske studiegruppene.

For å bedre kunne beskrive tilstedeværelsen og fordelingen i populasjonen av de høyere bromerte PBDEene ble 15 ml plasma fra hver kvinne analysert, samt at det ble plukket ett større utvalg (n=29) fra samme populasjon. Det er derfor i denne studien bare analysert prøver fra gravide kvinner i Bodø. Etisk godkjenning for prosjektet foreligger fra Regional Etisk Komite Nord-Norge (REK).

## **Bakgrunnsinformasjon**

Gruppen av bromerte stoffer som finnes i produkter rundt oss er beskrevet i de tidligere rapporter av forfatterne (SFT 1 og 2). Felles for alle forbindelsene er selvsagt at de inneholder brom, slik at det ved forbrenning blir det frigjort radikaler som kan stoppe kjedereaksjoner i forbrenningsprosesser og dermed forsinke/forhindre brann. Noen av stoffene har kommet i fokus på grunn av den lange halveringstiden de har i miljøet. De kan akkumulere i næringskjeden og er blitt påvist både i matvarer, i humane blodprøver og brystmelk. Gruppene av polybromerte difenyletere (PBDE) og polybrominerte bifenyler (PBB) er spesielt undersøkt for helseeffekter. Den globale produksjon av PBB ble stoppet høsten 2000 og det har vært forbudt å benytte penta og okta BDE blandinger i produkter i Europa siden 2004. Andre bromerte flammehemmere som undersøkes nå er hexabromcyklododekan (HBCD) og tetrabrombisfenol A (TBBPA) (de Wit, 2002).

Vedrørende bruk, spredning i miljøet, effekter og norsk forvaltning og politisk håndtering vises til de tidligere rapporter (SPFO-rapport 2005; SPFO-rapport 2006).

## **Materiale og metode**

Tretti gravide kvinner i alderen 19 til 36 år ble invitert til å delta i undersøkelsen gjennom et informert samtykke i tidsrommet januar-februar 2007. Et prøvesett ble ødelagt under forsending, slik at det totalt ble 29 pasienter. Det ble tatt 30 ml fullblod fra hver pasient med vanlig vacuutainerteknikk. Deretter ble 15 ml plasma fraseparert, frosset ned og transportert til NILU's laboratorium for den kjemiske analyse.

### *Kjemiske analyser*

Tidligere har det vært for lite plasmavolum tilgjengelig til å analysere PBDE 207 og 209 med rimelig sikkerhet. Det ble derfor tappet 30 ml fullblod av hver deltager for å sikre tilstrekkelig plasmavolum.

### *Opparbeidelse*

Prøveopparbeidelse og analyse ble gjennomført etter internstandardmetoden. Det betyr at til alle prøvetyper ble det tilsatt et sett av relevante C-13 merkede internstandarder for å kontrollere utbytte av ekstraksjon og opparbeidelse. De samme forbindelser ble senere benyttet som internstandard ved kvantifiseringen. Før kvantifisering ble ekstraktet oppkonsentrert og tilsatt gjenvinningsstandard. I og med at det var så store volumer som i dette tilfellet ble opparbeidet ble det benyttet en væske-væske ekstraksjonsmetode (Sandanger et al., 2003, pp. 171-178). I korthet blir plasma tilsatt intern standard, denaturert med lik mengde etanol og en mett ammonium sulfat løsning før ekstraksjon med heksan samt heksan/diklormetan (3/1). Ekstraksjonen ble fortatt 3 ganger. Prøvene ble deretter opprenset på silika kolonne og syrevasket før GC-HRMS analyse.

Analysekvaliteten og analyseusikkerheten for PBDE er blitt testet ved hjelp av deltakelse i inter-kalibreringer, samt analyser av sertifiserte referansematerialer. Resultatene har vært gode, og måleusikkerheten ligger rundt 20 %. For PBDE 209 har denne usikkerheten derimot vært noe større (30 – 40 %), noe som var grunnlag for denne studien med større plasmavolumer. Ved å øke plasmamengden er måleusikkerhet redusert til 20 – 30 % for nona og okta kongenerene.

### *Lipidbestemmelse*

Enzymatisk bestemmelse av de ulike lipidklassene ble benyttet ved bestemmelse av total mengde lipid i plasma. Denne metoden er den mest nøyaktige og reproduerbare for

bestemmelse av så små mengder lipider. Følgende sum-formel blir så benyttet for beregning av den totale mengden lipider:  $TL = 1.677 (TC - FC) + FC + TG + PL$ . Her er TL; totale lipider, TC; totalt kolesterol, FC; fritt kolesterol, TG; triacylglycerol, PL; fosfolipider (Akins et al., 1989, pp. 219-226).

## Resultater og diskusjon

Materialet er beskrevet i Tabell 1.

**Tabell 1. Beskrivelse av studiegruppen (N=29).**

Alder i år; median (variasjonsbredde)	28.0 (19-36)
Paritet; median (variasjonsbredde)	1 (1-2)
Vekt i kg; gjennomsnitt (standardavvik) Variasjonsbredde i kg	78.1 (13.8) 55-110
Svangerskapslengde ved prøvetaking i uker; median (variasjonsbredde)	35 (12-38)

Ingen av kvinnene røykte, 10 var førstegangs fødende, 15 var andregangs fødende og 4 var tredjegangs fødende. Prøvene ble tatt mellom uke 30 og 38 i svangerskapet, bortsett fra to som ble inkludert i 12. og 14. uke. Den ene av disse (uke 12) endte med spontanabort. Ingen av nivåene i disse kvinnene lå over gjennomsnittet for noen av de undersøkte substanser. Siden materialet ble gjort opp før fødsel var ikke svangerskapsutfall, som for eksempel fødselsvekt, kjent.

Analyseresultatene er vist i tabellene 2 og 3.

**Tabell 2: Nivåer (ng/g lipider) og spredning i nivåer av ulike PBDE kongenerer i 29 gravide kvinner fra Bodø.**

N=29	Gjennomsnitt	Geometrisk gjennomsnitt	Minimum	Maksimum	% detektert
	ng/g lipid	ng/g lipid	ng/g lipid	ng/g lipid	
BDE-28	0.091	0.057	<0.027	0.22	90
BDE-47	1.24	0.86	0.13	4.60	100
BDE-71/49	<0.047	<0.040	<0.020	<0.11	0
BDE-66	<0.063	<0.064	<0.030	<0.15	0
BDE-77	<0.032	<0.034	<0.021	<0.071	0
BDE-138	<0.24	<0.21	<0.062	<0.61	0
BDE-153	0.88	0.80	0.37	1.73	100
BDE-154	<0.11	<0.10	<0.029	<0.27	0
BDE-183	<0.11	<0.092	<0.044	<0.25	0
BDE-196	<0.33	<0.31	<0.13	<0.64	0
BDE-206	<0.69	<0.61	<0.23	2.17	3
BDE-207	2.41	2.10	<1.04	8.47	62
BDE-208	<0.644	<0.58	<0.24	1.55	3
BDE-209	2.26	1.57	<0.49	18.7	86
PBB-15	<0.017	<0.016	<0.009	<0.048	0
PBB 153	<0.161	<0.12	<0.025	0.54	17

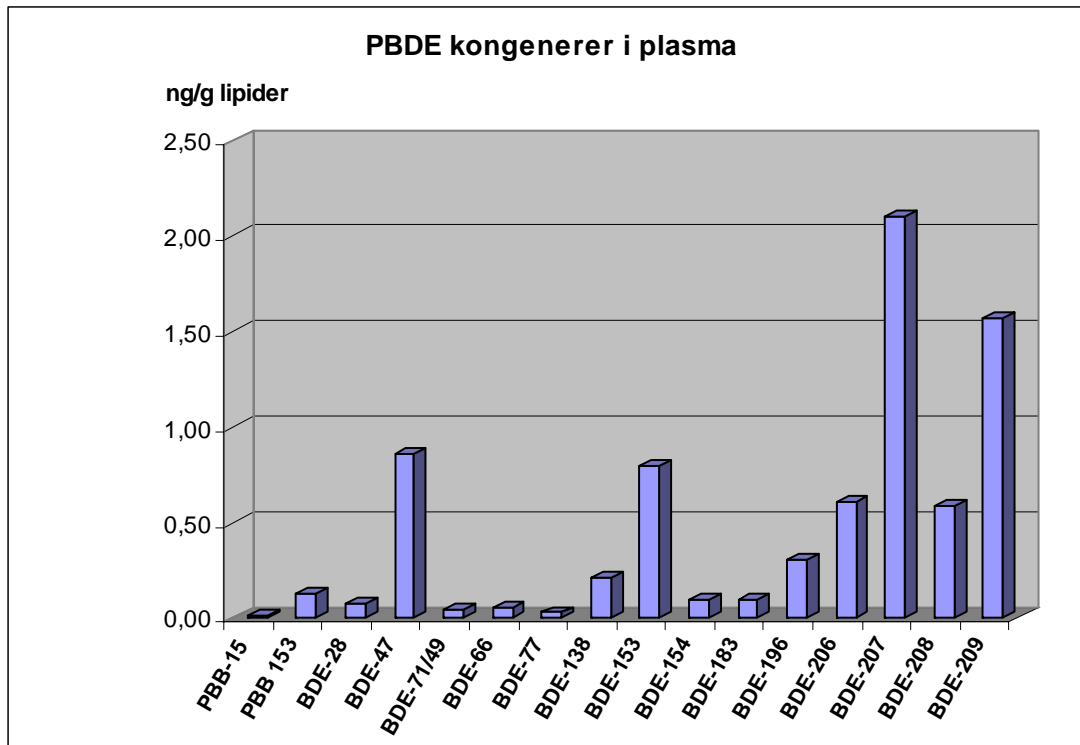
PBDE 99, 100, 85 og 119 kunne ikke kvantifiseres grunnet interferens i massespetret i kromatogrammet.

**Tabell 3: Våtvektsnivåer (pg/ml plasma) og spredning i nivåer av ulike PBDE kongenerer i 29 gravide kvinner fra Bodø.**

	Gjennomsnitt	Geometrisk gjennomsnitt	Min	Maks
BDE-28	0.6	0.6	<0.2	1.5
BDE-47	8.8	6.4	1.3	37
BDE-71/49	<0.3	<0.3	<0.2	<0.8
BDE-66	<0.5	<0.4	<0.2	<1.1
BDE-77	<0.2	<0.2	<0.1	<0.5
BDE-138	<1.7	<1.6	<0.5	<3.1
BDE-153	6.3	5.8	2.7	11.9
BDE-154	<0.8	<0.7	<0.2	<1.4
BDE-183	<0.8	<0.8	<0.5	<1.4
BDE-196	<2.4	<2.3	<1.3	<4.8
BDE-206	<5.0	<4.5	<2.6	16.4
BDE-207	17.4	15.5	<7.5	63.9
BDE-208	<4.7	<4.4	<2.6	8.9
BDE-209	16.3	11.3	<3.0	141
PBB-15	<0.1	<0.1	<0.1	<0.3
PBB 153	<1.1	<0.9	<0.2	3.6

Figur 1 visualiserer nivåene av de forskjellige substanser.





Figur 1. Oversikt over PBDE kongenerene i plasma fra 29 gravide kvinner i Bodø. BDE-99, BDE-100, BDE-85 og BDE-119 kunne ikke bestemmes grunnet interferens i isotopforholdet

Kun BDE 47 og BDE 153 ble påvist i alle prøvene, men også BDE 209, 207 og 28 ble funnet i ett stort flertall av prøvene. Det som er verdt å merke seg er at BDE 207 er den kongeneren som sammen med BDE 209 hadde den høyeste gjennomsnittskonsentrasjonen i disse prøvene. Maksimumsverdien for BDE 209 var dobbel så høy som maksimumsverdien for BDE 207. Det var to personer med forhøyede verdier for begge kongenerene. Prøvene av disse var tatt i henholdsvis uke 32 og 38, en lærer og en kontorarbeider. I og med at estimert halveringstid for BDE 209 og BDE 207 er så liten som 15 og 39 dager indikerer dette at disse kvinnene er kontinuerlig eksponert til disse forbindelsene. Noen få ekstremt høye verdier av PBDE kongenerer forekommer også i andre studier (Sandanger et al., 2007).

Vi har i tidligere rapporter vist at BDE 47 har vært den mest fremtredende PBDE kongeneren, men i disse studiene har vi ikke hatt nok plasma eller standarder til å kunne bestemme nona og deka kongenerene med tilstrekkelig følsomhet og sikkerhet. I denne runden ble 15 ml plasma opparbeidet for å kunne bestemme nettopp disse forbindelsene. Dette store plasmavolumet førte dessverre til interferens i signalet for penta-BDE, slik at disse ikke kunne kvantifiseres. Vi har i tidligere rapporter vist at BDE 99 har vært funnet i litt lavere nivåer enn BDE 47. Det er ingen grunn til å tro at dette forholdet er vesentlig forskjellig i disse prøvene.

Utvalgte korrelasjoner er vist i Tabell 4. Mest iøynefallende er den sterke korrelasjon mellom BDE-207 og BDE-209 ( $r=0.84$ ; CI 0.45-0.85). BDE-47 og BDE-183 har en signifikant positiv korrelasjon, likeledes for BDE-183 og BDE-207. BDE-47 er på grensen til å være negativt korrelert med paritet og alder, noe som kan tyde på en ”drenasjeeffekt” gjennom brystmelk. Utvalget er derimot for lite til en realistisk vurdering av ulike sammenhenger med paritet og alder.

**Tabell 4. Utvalgte korrelasjoner: r-verdi (konfidensintervall).**

PBDE	153	183	207	209	Paritet	Vekt	Alder
47	0.22 (-0.33-0.42)	0.46 (-0.18- 0.54)	0.32 (-0.28- 0.46)	-0.07 (-0.61- 0.61)	-0.31 (-0.54- 0.67)	0.14 (-0.36- 0.39)	-0.31 (-0.54- 0.67)
153		0.30 (-0.29- 0.45)	0.21 (-0.33- 0.41)	0.12 (-0.36- 0.39)	0.34 (-0.27- 0.47)	-0.37 (-0.51- 0.71)	0.30 (-0.29 – 0.45)
183			0.42 (-0.21- 0.51)	0.10 (-0.36- 0.38)	-0.06 (-0.61- 0.61)	-0.05 (-0.61- 0.61)	-0.05 (-0.61- 0.61)
207				0.84 (0.45-0.85)	0.02 (-0.37- 0.37)	-0.10 (-0.60- 0.62)	0.14 (-0.36- 0.39)
209					0.07 (-0.37- 0.38)	-0.13 (-0.60- 0.62)	0.26 (-0.31- 0.43)
Paritet						-0.14 (-0.59- 0.62)	0.66 (0.08-0.69)
Vekt							-0.32 (-0.53- 0.67)

#### *Nivåene sammenlignet med andre studier*

Thomsen et al. (Thomsen et al., 2007, pp. 252-263) fant i norske samleprøver fra 2003 høyere nivå av BDE 209 (10 ng/g lipid), sammenlignet med et gjennomsnitt på 2.26 ng/g lipid i våre prøver. For BDE 47 var nivåene sammenlignbare med 1.23 og 1.5 ng/g lipid i henholdsvis

dette og Thomsens studie. Grunnen til denne store forskjellen i BDE 209 nivåer har vi ikke nok informasjon til å si noe om. Thomsen et al. har tidligere rapportert BDE 209 som den dominerende kongeneren av alle analyserte PBDE kongenerer. Dette er også bekreftet i denne studien.

I tidligere rapporter har forfatterne vist at nivåene i Norge er sammenlignbare med Europa og mye lavere enn i Nord Amerika. I og med at nona og deka kongenerne er hovedfokus for denne studien har vi hovedsakelig sett på andre studier av disse.

Jakobsson et al. har gjort en longitudinell studie i Sverige hvor de også har sett på BDE 207 og 209 i plasma fra svenske menn. Nivåene av BDE 207 i 2001 var litt lavere enn BDE 209 men disse forskjellene var ikke store. Nivåene av BDE 207 og BDE 209 var henholdsvis 0.31 – 2.8 pmol/g lipid (ca 0.27 – 2.46 ng/g lipid) og 0.47 – 5.2 pmol/g lipid (ca. 0.45 – 4.98 ng/g lipid) (ref). Sammenlignet med nivåene i denne studien som var 1.04 – 8.47 ng/g lipid og 0.49 – 18.70 for henholdsvis 207 og 209. Dette indikerer at nivåene i de gravide kvinnene fra Bodø er høyere enn i mennene fra Sverige for disse to kongenerene. Ingen andre nona kongenerer ble rapportert i Jakobssons studie.

#### *Kongenerfordeling i plasma prøvene*

BDE 207 og BDE 209 ble funnet til å være de dominerende PBDE kongenerene. BDE 206 og 208 ble derimot ikke detektert i det store flertall av prøver. Dette ble også observert i en studie av yrkeseksponerte mennesker, hvor BDE 207 dominerte tett etter BDE 209 (Thuresson et al., 2006, pp. 176-181). BDE 206 og 208 var også der nær deteksjonsgrensen. I det samme studiet ble halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) estimert for BDE 209, 208, 207, 206, og verdiene var henholdsvis 15, 28, 39 og 18 dager. Halveringstiden for 207 var lengre enn for de andre kongeneren og kan derfor være noe av forklaringen til hvorfor det ble funnet mest av denne. I en studie på sjøfugl egg ble også BDE 207 funnet til å være den dominerende nona kongeneren (ref SFT).

BDE 207 har svært lave nivåer i deka-BDE blandingene Saytex 102E og Bromkal 82-ODE, med henholdsvis 0.24 % og 4.1 % BDE 207. I Okta blandingene er det derimot BDE 207 som er den dominerende nona-kongeneren med en andel på 11.5 % og 11.2 % i henholdsvis DE-79 og Bromkal 79-8DE blandingen (La Guardia et al., 2006, pp. 6247-6254). Dette er så lave

andeler at det er lite sannsynlig at nivåene av BDE 207 i blod stammer fra eksponering til forbruksartikler og dermed indirekte tekniske blandinger.

#### *Oppsummering*

BDE 209 og 207 finnes i høyere eller like konsentrasjoner som BDE 47 i human plasma. Dette gir grunn til bekymring med tanke på at estimert halveringstid for BDE 209 er noen uker mens for BDE 47 er estimert halveringstid flere år. Dette betyr at menneskene i denne studien er kontinuerlig eksponert for BDE 209, og at den tas opp i kroppen. De høye nivåene av BDE 207, samt den sterke korrelasjonen mellom BDE 209 og BDE 207, indikerer at BDE 209 omdannes til BDE 207 i kroppen. Dette er det i aller høyeste grad viktig å studere videre for å kartlegge eksponeringsveier samt omdanning av BDE 209.

## References

Akins JR, Waldrep K, Bernert JT, Jr. The estimation of total serum lipids by a completely enzymatic 'summation' method. *Clin Chim Acta* 1989; 184: 219-226.

La Guardia MJ, Hale RC, Harvey E. Detailed polybrominated diphenyl ether (PBDE) congener composition of the widely used penta-, octa-, and deca-PBDE technical flame-retardant mixtures. *Environ Sci Technol* 2006; 40: 6247-6254.

Sandanger TM, Odland JO, Tkachev A, Burkow IC. Persistent organic pollutants in plasma of delivering women from Arkhangelsk. *Science of the Total Environment* 2003; 306: 171-178.

Sandanger TM, Sinotte M, Dumas P, Marchand M, Sandau CD, Pereg D, Berube S, Brisson J, Ayotte P. Plasma concentrations of selected organobromine compounds and polychlorinated biphenyls in postmenopausal women of Quebec, Canada. *Environ Health Perspect* 2007; in press.

SPFO-rapport: 930/2005, TA-2103/2005, ISBN 82-7655-261-7

SPFO-rapport: 963/2006, TA-2184/2006, ISBN 82-7655-290-0).

SPFO-rapport: 952/2006, TA-2175/2006, ISBN 82-7655-289-7

Thomsen C, Liane VH, Becher G. Automated solid-phase extraction for the determination of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls in serum - application on archived Norwegian samples from 1977 to 2003. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 2007; 846: 252-263.

Thuresson K, Hoglund P, Hagmar L, Sjodin A, Bergman A, Jakobsson K. Apparent half-lives of hepta- to decabrominated diphenyl ethers in human serum as determined in occupationally exposed workers. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 176-181.



Statens forurensningstilsyn (SFT)  
 Postboks 8100 Dep, 0032 Oslo  
 Besøksadresse: Strømsveien 96

Telefon: 22 57 34 00  
 Telefaks: 22 67 67 06  
 E-post: postmottak@sft.no  
 Internett: www.sft.no

Utførende institusjon Universitetet i Tromsø Norsk institutt for luftforskning	Kontaktperson SFT Jon L. Fuglestad	ISBN-nummer 978-82-7655-522-6
--	---------------------------------------	----------------------------------

	Avdeling i SFT Miljøoppfølgingsavdelingen	TA-nummer 2303/2007
--	--	------------------------

Oppdragstakers prosjektansvarlig Jon Øyvind Odland	År 2007	Sidetall 12	SFTs kontraktnummer
---	------------	----------------	---------------------

Utgiver	Prosjektet er finansiert av Statens forurensningstilsyn
---------	--

Forfatter(e) Jon Øyvind Odland Torkjel M. Sandanger
---

Tittel - norsk og engelsk Bromerte flammehemmere i blod fra gravide kvinner i Bodø.  Brominated flame retardants in blood from pregnant women in Bodø.
---

Sammendrag – summary  I løpet av de to siste årene er nivåer av “nye” miljøgifter i blodprøver fra gravide kvinner i Nord-Norge og arktiske områder i Russland rapportert (SPFO-rapport: 930/2005, TA-2103/2005, ISBN 82-7655-261-7; SPFO-rapport: 963/2006, TA-2184/2006, ISBN 82-7655-290-0). Analytiske problemstillinger knyttet til relativt små blodvolumer i de to første studiene, samt økt fokus på deka- og nona- BDE førte til en oppfølgingsstudie. I de to første SFT-rapportene syntes de bromerte stoffer å til en viss grad være assosierte med en “sivilisasjonseffekt”, med eksponering til dagliglivets bruksgjenstander samt en mulig relasjon til inntak gjennom kosten. I disse rapportene ble det også påvist relativt store forskjeller mellom de russiske studiegruppene. For å bedre kunne beskrive tilstedeværelsen og fordelingen i populasjonen av de høyere bromerte PBDEene ble 15 ml plasma fra hver kvinne analysert, samt at ett større utvalg (n=29) fra samme populasjon ble benyttet. Det ble derfor i denne studien bare analysert prøver fra gravide kvinner i Bodø. Etisk godkjenning for prosjektet forelå fra Regional Etisk Komite Nord-Norge (REK). BDE 209 og 207 ble funnet i
---

høyere eller like konsentrasjoner som BDE 47 i humant plasma. Dette gir grunn til bekymring med tanke på at estimert halveringstid for BDE 209 er to uker mens for BDE 47 er estimert halveringstid 1.8 år. Dette betyr at menneskene i denne studien er kontinuerlig eksponert for BDE 209, og at den tas opp i kroppen. De høye nivåene av BDE 207 samt sterke korrelasjonen mellom BDE 207 og BDE 209 indikerer videre at BDE 209 omdannes i kroppen . Derfor er det i høyeste grad viktig å undersøke videre for å kartlegge eksponeringsveier samt omdanning av BDE 209.

During the last two years levels of emerging contaminants have been reported in two reports (SPFO-rapport: 930/2005, TA-2103/2005, ISBN 82-7655-261-7; SPFO-rapport: 963/2006, TA-2184/2006, ISBN 82-7655-290-0). Analytical challenges related to relatively small blood volumes in the first two studies, as well as increased focus on deca- and nona-BDE lead to a follow up study. In the two first reports the brominated substances were to a certain extent associated with a “civilization effect”, with exposure to the daily life environment and a possible dietary impact. In these reports relatively significant differences between the Russian study groups were observed. To improve the documentation of levels and distribution of the higher brominated PBDEs 15 ml plasma from each delivering woman was sampled, and a bigger study group was included (N=29). Because of this only the Norwegian study group was assessed. The study was approved by the Regional Ethical Committee of Northern Norway. BDE 209 and 207 were found to be at higher or similar concentrations as BDE 47 in human plasma. This gives reason for concern, considering that the estimated half life of BDE 209 is two weeks, while the half life of BDE 47 is 1.8 years, implying that the participants in this study are continuously exposed for BDE 209, and that it gets into the human body. The high levels of BDE 207 together with the strong correlation between Bde 207 and BDE 209 indicate that BDE 209 is metabolized in the body. It must be a high priority to further assess the exposure routes and the metabolization of BDE 209 in the human body.

4 emneord Bromerte flammehemmere Gravide kvinner Blodprøver	4 subject words Brominated flame retardants Pregnant women Blood samples
--	---