

KAN BROMERADE FLAMSKYDDSMEDEL ORSAKA NEUROLOGISKA STÖRNINGAR HOS MÄNNISKA?

Isabella Silins



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 44

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Kan bromerade flamskyddsmedel orsaka neurologiska störningar hos människa?

Are brominated flame retardants able to cause neurological disorders in human?

Isabella Silins

Handledare:

Gunnar Carlsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Erik Ullerås, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Stefan Örn, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: VM0068

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2010

Omslagsbild: Torsten Henning

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 44
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Bromerade flamskyddsmedel, PBDE, neurotoxicitet, beteendestörning

Key words: Brominated flame retardants, PBDE, neurotoxicity, spontaneous behavior

Innehållsförteckning

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
<i>Bromerade flamskyddsmedel</i>	3
<i>Human exponering och hälsorisker</i>	4
<i>Exponering</i>	4
<i>Neurotoxicitet</i>	7
MATERIAL OCH METODER	7
LITTERATURGRANSKNING	8
<i>Molekylära mekanismstudier</i>	8
<i>Beteendestudier</i>	9
DISKUSSION	12
REFERENSLISTA.....	14

Sammanfattning

Det finns många olika typer av bromerade flamskyddsmedel. De är alla stabila i miljön men graden av toxicitet och bioackumulering varierar. Att bromerade flamskyddsmedel är endokrinstörande är känt men min hypotes är att de även är neurotoxiska och att de kan orsaka neurologiska störningar hos människa.

Människor exponeras för bromerade flamskyddsmedel via damm och föda. Barn och foster som är känsligare än vuxna kan även exponeras via modersmjölk respektive placenta. Barn har högre serumkoncentrationer av bromerade flamskyddsmedel än vuxna.

Litteraturgenomgången visar att exponering för olika bromerade flamskyddsmedel kan resultera i ändrat spontant beteendemönster, hypo- och hyperaktivitet, inlärningssvårigheter samt ändrad rädslerespons hos mus och råtta. Neonatal exponering hos människa har setts korrelera med sämre koncentrationsförmåga och sämre finmotorik vid 5-6 års ålder.

Det finns därmed anledning att misstänka att bromerade flamskyddsmedel även kan påverka neurologisk utveckling och beteende hos människa men fler studier behövs för att bringa klarhet i detta.

Summary

There are many different types of brominated flame retardants. They are all persistent but the level of toxicity and bioaccumulation varies. It's well known that brominated flame retardants are endocrine disruptors. My hypothesis is that they are also neurotoxic and able to cause neurological disorders in humans.

The literature review shows that exposure to brominated flame retardants may result in disturbed spontaneous behavior, hypo-and hyperactivity, learning difficulties and amended fear response in mice and rats. Neonatal exposure in humans has been seen to result in impaired concentration and fine-motor skills at five to six years of age. Human routes of exposure to brominated flame retardants are mostly indoor dust and food intake. Children and fetuses, who are more sensitive than adults, can also be exposed through breastfeeding and via placenta. They also have higher serum concentrations of brominated flame retardants than adults.

There is thus further reason to suspect that brominated flame retardants may also affect neurological development and behavior in humans, but more studies are needed to clarify this.

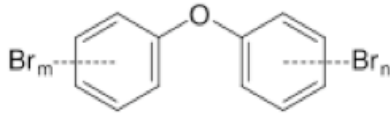
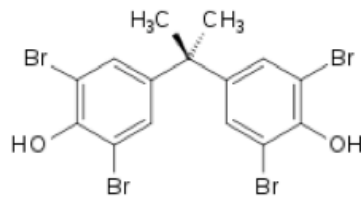
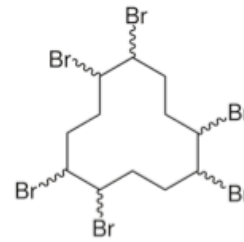
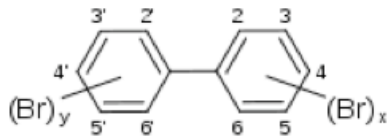
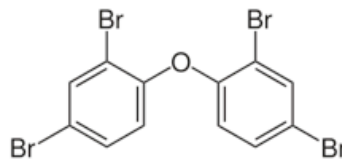
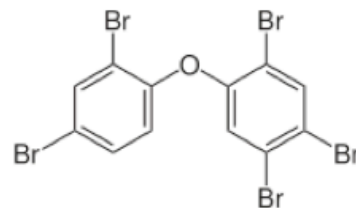
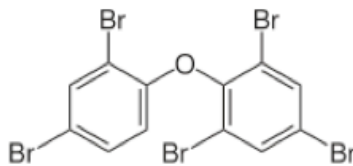
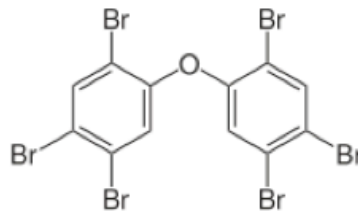
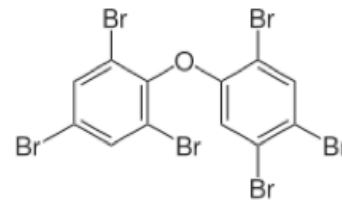
Inledning

Bromerade flamskyddsmedel

Olika typer av flamskyddsmedel har använts sedan 1600-talet. Behovet av flamskyddsmedel har ökat i och med skapandet av nya och lättantändliga material som olika polymerer. (Sjödín et al. 2003) Bromerade flamskyddsmedel är en grupp av halogenerade organiska ämnen som har förmågan att inhibera antändning. Det anses vara en effektiv grupp av flamskyddsmedel då de ger ett gott flamskydd redan vid en låg dos. Deras kemiska struktur skiljer sig åt, men de har alla ett varierande antal av brommolekyler (Kemikalieinspektionen, 2008). De delas in i grupper beroende på antalet brommolekyler. BDE 47, BDE 99 (Bromerade difenyletrar) och Tetrabrombisfenol A (TBBPA) är alla ”lågt” bromerade flamskyddsmedel och har 1-6 bromatomer per molekyl medan t.ex. BDE 206, BDE 203 och BDE 183 är ”högt” bromerade med 7-10 bromatomer (Bild 1) (Julander & Georgellis, 2008).

Alla bromerade flamskyddsmedel tillverkas utanför Sverige. Polybromerade difenyletrar (PBDE), Hexabromcyklododekan (HBCD) och TBBPA är de vanligaste använda bromerade flamskyddsmedlen i Sverige. År 2007 importerades ca 100 ton bromerade flamskyddsmedel som industriråvara varav ca 1,2 ton PBDE. Majoriteten av de bromerade flamskyddsmedlen importeras däremot inte som råvaror till Sverige utan ingår i olika produkter som importeras, t.ex. elektronik och olika plastmaterial (Kemikalieinspektionen, 2009).

Flamskyddsmedel kan vara av additiv typ, dvs. vara blandade med polymermaterialet eller av reaktiv typ, dvs. kemiskt bundna till polymermaterialet. PBDE, HBCD och polybromerade bifenyler (PBB) är alla av additiv typ. TBBPA kan användas både som additivt och reaktivt flamskyddsmedel. Risken för att de additiva flamskyddsmedlen läcker ut ur produkterna de finns i är högre än för de reaktiva flamskyddsmedlen (Sjödín et al., 2003).

PBDE**TBBPA****HBCD****PBB****BDE 47****BDE 99****BDE 100****BDE 153****BDE 154***Bild 1. Strukturformler för olika typer av bromerade flamskyddsmedel.*

Human exponering och hälsorisker

Det finns ca 70 olika sorters bromerade flamskyddsmedel som används. De flesta är persistenta men egenskaper som toxicitet och bioackumulering skiljer sig åt (Kemikalieinspektionen, 2008). Resultat från djurförsök tyder på att exponering för olika typer av bromerade flamskyddsmedel kan ge en endokrin påverkan t.ex. på tyroideahormon, androgener och östrogener (Roze et al., 2009). Korrelationer har även setts mellan PBDE-koncentrationer i modersmjölk och kongenital kryptorchism, minskad födelsevikt, längd och bröstorgansomfång hos avkomman (Messer, 2010).

Min litteraturgenomgång handlar framför allt om olika beteendestudier och med hjälp av resultaten från dessa kommer jag att diskutera min hypotes. För att kunna dra några slutsatser om eventuella humana hälsorisker så är det viktigt att först känna till hur människor exponeras för bromerade flamskyddsmedel.

Exponering

Bromerade flamskyddsmedel är fettlösliga och människor kan exponeras via födan, t.ex. fet fisk. Exponering kan även ske genom damm i hemmet eller genom arbete med t.ex. elektroniska komponenter som innehåller bromerade flamskyddsmedel (Sjödén et al., 2003). Bromerade flamskyddsmedel kan passera placentan och ökande nivåer av PBDE har noterats i leverprover från aborterade foster under tidsperioden 1998-2006. Bromerade flamskyddsmedel passerar även över i modersmjölk (Doucet et al., 2008).

I en australiensisk studie analyserades serumprov från ca 2 400 människor i varierande ålder för att undersöka nivåerna av PBDE. Studien visade att serumkoncentrationerna för PBDE ökade från födseln till att vara som högst i 3-årsåldern. Därefter sjunker serumkoncentrationerna tills de stabiliseras vid 30 årsåldern och uppåt (Tabell 1) (Toms et al., 2009). Detta gör det intressant att undersöka vilka exponeringsvägar som gör att just småbarn har de högsta serumkoncentrationerna av bromerade flamskyddsmedel. Toms et al., (2009) påpekar att amning skulle kunna stå för en betydande del av exponeringen eftersom den ofta pågår från barnets födelse men i allmänhet har upphört vid 3 års ålder.

Tabell 1. Uppmätta serumkoncentrationer av PBDE (Toms et al., 2009)

Åldersgrupper (år)	0-0,5	2,6-3	31-45
Koncentration av PBDE (Summan av koncentrationerna av BDE-47, -99 och -153 angiven i ng/g fett)	14± 3,4	51±36	9,9±1,6

Det finns flera studier som har undersökt nivåerna av bromerade flamskyddsmedel i modersmjölk (Tabell 2). I modersmjölk från kvinnor i Stockholm under åren 1980-2004 sågs koncentrationerna av hexabromcyklododekan (HBCD) öka 4 till 5 gånger från 1980 fram till 2002. År 2003 verkar nivåerna ha stabiliserats Även nivåerna av BDE-153 ökade fram till 2001 och stabiliserades sedan. Nivåerna av BDE-47, BDE-99 och BDE-100 uppvisade en topp ca 5 år tidigare och har därefter minskat (Fängström et al., 2008).

Faktorer som moderns ålder, utbildning, samboende med en elektriker och typ av ventilation i hemmet har setts kunna förklara en del av variationerna i koncentration av olika bromerade flamskyddsmedel funna i modersmjölk. Moderns diet kunde däremot inte förklara variationen av PBDE- och HBCD-koncentrationerna. Thomsen et al., (2010) drar slutsatsen att det är andra exponeringsvägar än via mammans födoing som troligen påverkar nivåerna av bromerade flamskyddsmedel i modersmjölk. (Thomsen et al., 2010) En fransk studie undersökte mängden tetrabromobisfenol-A (TBBPA) i modersmjölk och uppskattade utifrån resultatet att ett nyfött barn kunde få i sig ca 40 ng TBBPA/dygn via modersmjölken (Cariou et al., 2008).

Tabell 2. Sammanställning av uppmätta medelvärden av bromerade flamskyddsmedel i modersmjölk

Studie	Insamlade prover (år och land)	Substans	Koncentration, medelvärde (ng/g fett)
Cariou et al., (2008)	2004-2006, Frankrike	TBBPA	4,11
Thomsen et al., (2009)	2003-2005, Norge	BDE-47	1,7
Antignac et al., (2009)	2004-2006, Frankrike	BDE-47	1,42
Fängström et al., (2008)	2004, Sverige	BDE-47	0,92
Thomsen et al., (2009)	2003-2005, Norge	BDE-99	0,49
Antignac et al., (2009)	2004-2006, Frankrike	BDE-99	0,46
Fängström et al., (2008)	2004, Sverige	BDE-99	0,27
Thomsen et al., (2009)	2003-2005, Norge	BDE-100	0,40
Antignac et al., (2009)	2004-2006, Frankrike	BDE-100	0,33
Fängström et al., (2008)	2004, Sverige	BDE-100	0,28
Thomsen et al., (2009)	2003-2005, Norge	BDE-153	0,56
Antignac et al., (2009)	2004-2006, Frankrike	BDE-153	1,41
Fängström et al., (2008)	2004, Sverige	BDE-153	0,93
Thomsen et al., (2009)	2003-2005, Norge	HBCD	1,7
Fängström et al., (2008)	2004, Sverige	HBCD	0,39

Harrad et al., (2008) har undersökt mängden PBDE i damm från privatpersoners bostäder. Resultatet från egna studier i Nya Zeeland, USA och Canada jämfördes med andra studier genomförda i Storbritannien och USA. Småbarn (ålder: 0,5-2 år) beräknas i genomsnitt kunna inta 50 mg damm/dag jämfört med vuxnas 20 mg damm/dag.

Studien visade att ett småbarn i Canada eller USA med ett genomsnittligt dammintag kan få i sig betydligt högre nivåer av PBDE/ dag än ett småbarn i Nya Zeeland eller Storbritannien med motsvarande genomsnittliga dammintag (Tabell 3). PBDE beräknas som summan av nivåerna av BDE-28, -47, -49, -66, -99, -100, -153, and -154 (Harrad et al., 2008).

Tabell 3. Uppskattat dagligt intag av PBDE hos barn i åldern 0,5-2 år med ett genomsnittligt dammintag (Harrad et al., 2008)

Land	Medelvärde (ng PBDE/dag)	5 percentilen (ng PBDE/dag)	95 percentilen (ng PBDE/dag)
USA	150	27	510
Canada	55	13	150
Nya Zeeland	8,1	0,74	26
Storbritannien	4,9	0,46	19

Neurotoxicitet

Utifrån djurstudier är det känt att hjärnan är extra känslig för exponering för neurotoxiska ämnen under ett visst utvecklingssteg, s.k. "brain growth spurt" (BGS). Hos möss och råttor inträffar denna period under de första 3-4 veckorna. Under perioden sker en axonal och dendritisk tillväxt och synapser bildas. Neurotransmittersystem, i synnerhet det kolinerga systemet vidareutvecklas. Hos människor inträffar samma period från graviditetens tredje trimester till och med två års ålder. (Eriksson et al., 2001)

Med anledning av att de högsta serumkoncentrationerna av bromerade flamskyddsmedel återfinns hos barn just i åldern upp till 3 år (Toms et al., 2009) och med tanke på att bromerade flamskyddsmedel är fettlösliga (Sjödén et al., 2003) så är det rimligt att undra om dessa kan orsaka neurologiska störningar hos människor. Syftet med litteraturstudien är att sammanställa och granska en del av de forskningsresultat som finns rörande neurologisk påverkan av bromerade flamskyddsmedel. Utifrån litteraturstudiens resultat kommer jag sedan att diskutera hypotesen att bromerade flamskyddsmedel är neurotoxiska och kan orsaka neurologiska störningar hos människa.

Material och metoder

I samband med litteratursökningen användes databaserna "PubMed" samt "ISI Web Of Knowledge". Sökorden "Brominated flame retardant/retardants" och "PBDE" användes i olika kombinationer med "neurotoxic/-toxicity", "behaviour", "neonatal exposure" och "developmental neurotoxicity". Detta gav en god bas av artiklar och utifrån dessa valdes ytterligare relevanta artiklar från deras referenslistor.

Litteraturgranskning

Molekylära mekanismstudier

Begreppsförklaring

BGS - Brain growth spurt

Utvecklingsperiod då axonal samt dentritrisk tillväxt sker och synapser bildas i hjärnan samt då neurotransmittersystemet vidarutvecklas, i synnerhet det kolinerga. Hos mus och råttor inträffar perioden under de första 3-4 veckorna. Hos människa sker den från graviditetens tredje trimester till två års ålder (Eriksson et al., 2001).

LTP – Long term potentiation

På svenska, långtidspotentiering, kännetecknas av en stadigt ökande synapatisk effekt inducerad av lämplig aktivering av synapsen. Tros vara en cellulär mekanism kopplad till minne och inläring (Karolinska institutet, 2010a).

Neuroplasticitet

Nervsystemets inneboende kapacitet att förändras som resultat av successiv aktivering (Karolinska institutet, 2010).

PND – Postnatal dag

Antal dagar efter födsel (Eriksson et al., 2001).

Synaptosom

Artificiellt framrenade nervändar med vesikler och cytoplasma samt del av membran (Karolinska institutet, 2010b).

Synaptiska vesikler

Membranbundna vesikler innehållande neurotransmittorer (Karolinska institutet, 2010c).

Ett antal studier har undersökt hur olika molekylära mekanismer kan påverkas av exponering för olika bromerade flamskyddsmedel. I ett försök där det undersöktes hur bromerade flamskyddsmedel påverkade upptag av neurotransmittorer togs hjärnvävnad från råttor tillvara och synaptosomer samt synaptiska vesikler renades fram. Synaptosomerna inkuberades och neurotransmittorer tillsattes. Lösningarna exponerades därefter för 9 olika kommersiella blandningar av bromerade flamskyddsmedel. Varje substans testades i minst 4 olika koncentrationer. Tetrabromobisfenol A (TBBPA) och Hexabromcyklododekan (HBCD) visade sig kunna inhibera synaptosomalt upptag av neurotransmittorer i ett dosberoende samband (Tabell 5) (Mariussen & Fonnum, 2003).

HBCD inhiberade glutamatupptaget med ca 9 % vid en så låg koncentration som 1 μM men nådde inte högre grad av inhibering än ca 50 % vid dosen 50 μM . Övriga undersökta bromerade flamskyddsmedel visade mycket liten eller ingen effekt på neurotransmittorupptaget. Den inhiberande effekten hos TBBPA och HBCD på det vesikulära dopaminupptaget är jämförbar med effekten hos ecstasy som är en selektiv inhibitor av dopamin- och serotonintransport. Även pentabromodifenyleter (PentaBDE) visade sig kunna inhibera det vesikulära dopaminupptaget (Tabell 4) (Mariussen & Fonnum, 2003).

Tabell 4. IC_{50} för olika bromerade flamskyddsmedel vid synaptosomalt respektive vesikulärt upptag av olika neurotransmittorer (Mariussen & Fonnum, 2003)

Testad substans	Neurotransmittor	IC_{50} (μ M) för synaptosomalt upptag	IC_{50} (μ M) för vesikulärt upptag
TBBPA	dopamin	9±2	3±1
	glutamat	6±1	
	GABA	16 ± 2	
HBCD	dopamin	4 ± 1	3±1
	glutamat	50	
PentaBDE	dopamin		8±4

Alm et al., (2006) undersökte hur proteinuttryck i striatum samt hippocampus från möss kunde påverkas av neonatal exponering av 2,2',4,4',5-Pentabromodifenyleter (PBDE-99). Mössen fick PBDE-99 oralt på postnatal dag (PND) 10 och singeldosen motsvarade 12 mg PBDE-99/kg kroppsvikt. Djuren avlivades 24 timmar efter exponeringen och hjärnvävnad analyserades. Resultatet visade att mängden proteiner kopplade till neuroplasticitet samt neurodegeneration, exempelvis neuromodulin samt stathmin, i striatum ändrades samt att mängden protein kopplade till energiproduktion och metabolism, exempelvis ATP-syntetase, i hippocampus påverkades (Alm et al., 2006).

Dingemans et al., (2007) exponerade musungar för BDE-47 oralt på PND 10 i syfte att undersöka pre- och postsynaptisk påverkan. Försöksgruppen för undersökning av postsynaptisk påverkan och LTP fick 6,8 mg BDE-47/kg kroppsvikt och försöksgruppen för undersökning av presynaptisk påverkan fick 68 mg BDE-47/kg kroppsvikt. Djuren avlivades på PND 17-19, direkt efter perioden av "brain growth spurt" (BGS) Hippocampus från BDE-47-exponerade möss uppvisade en lägre grad av LTP, long-term potentiation. Anledningen till att LTP mättes är att det tros vara kopplat på en cellulär nivå till funktioner som inlärning och minne. Postsynaptisk påverkan kunde uppmätas i form av en minskning av två NMDA-receptor subenheter samt ett proteinkinase. Ingen presynaptisk påverkan kunde uppmätas.

Beteendestudier

Utöver de tre molekylära mekanismstudierna beskriva ovan har flera *in vivo*-försök gjorts mer inriktade på att studera eventuella beteendestörningar. Framförallt har ändrat spontanbeteende, hypo- respektive hyperaktivitet registrerats efter exponering för olika bromerade flamskyddsmedel hos mus och råttor (Eriksson et al., 2001). I enstaka studier har även påverkan på minne (Eriksson et al., 2001) och förändrat beteende i samband med rädsla registrerats (Nakajima et al., 2009).

Ett av de första *in vivo*-försöken inriktat på att undersöka neurotoxicitet hos bromerade flamskyddsmedel genomfördes av Eriksson et al., (2001). Försöket genomfördes med möss som exponerades för BDE 47, BDE 99, TBBPA eller vehikel på PND 10 (Tabell 5). Spontan beteende i form av aktivitetsgrad undersöktes vid 2 månaders respektive 4 månaders ålder med ett Open field-test med hjälp av ett Rat-O-Matic-system. Inlärningsförmåga testades vid 5 månaders ålder med hjälp av en Morris Water Maze (Eriksson et al., 2001).

Tabell 5. Doserna av de tre olika bromerade flamskyddsmedel som mössen exponerades för i Erikssons et al., (2001) beteendestudie

Testad substans	Mängd (mg/kg kroppsvikt)
BDE 47	0,7 eller 10,5
BDE 99	0,8 eller 12
TBBPA	0,75 eller 11,5

Mössen i kontrollgruppen var vid 2 och 4 månaders ålder mest aktiva i början av aktivitetstestet och graden av aktivitet sjönk därefter. Grupperna som fick de högre doserna av BDE 47 eller BDE 99 visade intialt hypoaktivitet och därefter hyperaktivitet jämfört med kontrollgruppen vid 2 månaders ålder. Möss som exponerats för den lägre dosen av BDE 99 uppvisade hypoaktivitet jämfört med kontrollgruppen i början av aktivitetstestet men mot slutet av tidsperioden kvarstod enbart smärre skillnader. Skillnaderna i aktivitetsnivå mot kontrollgruppen kvarstod när försöket upprepades vid 4 månaders ålder. Gruppen som fått TBBPA uppvisade vare sig hypo- eller hyperaktivitet jämfört med kontrollgruppen, varken vid 2 eller 4 månaders ålder. Inlärningstestet visade att gruppen som fått den högre dosen av BDE 99 presterade sämre än övriga exponerade grupper och kontrollgruppen (Eriksson et al., 2001).

Vid en efterföljande studie visade Viberg et al., (2002) att möss som vid PND 10 exponerades för PBDE99 och sedan vid 2 månaders ålder för en singeldos nikotin uppvisade hypoaktivitet jämfört med möss som enbart exponerats för BDE 99 (Tabell 6) (Viberg et al., 2002). Grad av aktivitet mättes med ett Open field-test. Liktydiga resultat har fått vid studie av råttor som fått en dos BDE 209 på PND 3 och därefter nikotin vid 2 månaders ålder (Tabell 7) (Viberg et al., 2007). Detta tyder på att en neonatal exponering för BDE99 eller BDE 209 orsakar störningar i utvecklingen av det kolinerga transmittersystemet hos mus och råttor. Acetylkolin är en viktig neurotransmittor i delar av hjärnan som kan kopplas till bl.a. uppmärksamhet, inlärning och motorik (Nationalencyklopedin, 2010).

Tabell 6. Doserna av nikotin och de två bromerade flamskyddsmedel som mössen exponerades för i två av Vibergs et al., (2002, 2007) beteendestudier

Studie	Djurart	Testad substans	Mängd testad substans (mg/kg kroppsvikt)	Mängd nikotin (µg/kg kroppsvikt)
Viberg et al., 2002	Mus	BDE 99	8	80
Viberg et al., 2007	Råttor	BDE 209	6,7 eller 20,1	80

Eriksson et al., (2002) genomförde en studie där möss exponerades för 8 mg BDE 99/kg kroppsvikt på PND 3, PND 10 eller PND 19 och där aktivitet mättes med ett Open field-test. Likartade förändringar i aktivitetsnivå som vid Eriksson et al., (2001) registrerades vid 4 månaders ålder hos de grupper som fått BDE 99 på PND 3 och PND 10. Att inga förändringar registrerades för gruppen som exponerades på PND 19 styrker hypotesen att hjärnan är extra känslig för exponering av BDE 99 under BGS (Eriksson et al., 2002).

Branchi et al., (2004) har genomfört en studie där exponering för BDE 99 genomfördes dagligen från dräktighetsdag 6 till PND 21 med en dos på 18 mg DE99/kg kroppsvikt och dag. På PND 34, 60 och 120 testades aktivitetsnivå och beteende bl.a. med ett Open field-test. På PND 34 uppvisade de exponerade mössen hyperaktivitet under slutet av testtiden även om skillnaden i aktivitet ej visade sig vara statistiskt signifikant. På PND 60 uppvisade de exponerade djuren hypoaktivitet jämfört med kontrollgruppen under den första delen av testtiden. På PND 120 sågs ingen skillnad i aktivitet mellan den exponerade gruppen och kontrollgruppen. Detta tyder på att även kronisk exponering av BDE 99 ger påverkan på spontant beteende och att påverkan framför allt ses under mössens adolescensperiod (Branchi et al., 2005).

I en studie exponerades mössen på PND 3 eller 10 för tre olika högt bromerade flamskyddsmedel (Tabell 7). Aktivitetsnivå mättes med hjälp av ett Open field-test vid 2 månades ålder och inlärning testades med Swim Maze vid 3 månaders ålder. Studien visade att även exponering för högt bromerade flamskyddsmedel i varierande grad kan resultera i neurotoxiska utvecklingskador hos möss. (Viberg et al., 2006).

Tabell 7. Doserna av de tre olika bromerade flamskyddsmedel som mössen exponerades för i Vibergs et al., (2006) beteendestudie.

Substans	Kemiskt namn	Dos (mg/kg kroppsvikt)
BDE 206	2,2',3,3',4,4',5,5',6-nonabromodifenyl eter	18,5
BDE 203	2,2',3,3',4,4',5,5',6-octabromodefänyl eter	16,8
BDE 183	2,2',3,3',4,4',5,5',6-heptabromodifenyl	15,2

Polyklorerade bifenyler (PCB) är en grupp av halogenerade organiska ämnen precis som bromerade flamskyddsmedel. Möss som exponerats för en kombination av PCB 52 och PBDE 99 drabbas av neurologisk påverkan i en högre grad än möss som exponerats för antingen PCB 52 eller PBDE 99. Störningarna förvärrades även desto äldre mössen blev. Detta tyder på att exponering för olika halogenerade organiska ämnen samtidigt kan förstärka ämnesgruppernas toxiska effekter (Eriksson et al., 2006).

En annan studie på möss exponerade för BDE 47 (1, 10 eller 30 mg/kg kroppsvikt) på PND 10 undersökte viktiga steg i mössens sensoriska och motoriska utveckling (Gee & Moser, 2008). Även aktivitetsnivå undersöktes vid samma ålder som Eriksson et al., (2001) men med en annan form av mätutrustning, Motron Motility Meter. De allra flesta viktiga utvecklingssteg i såväl sensorisk som motorisk utvecklingen påverkades inte hos de BDE 47-exponerade grupperna. Däremot registrerades hyperaktivitet hos alla de BDE 47-exponerade grupperna, oavsett storleken på dosen, vid 4 månaders ålder. Skillnaden i aktivitet mellan exponerade grupper och kontrollgrupp var däremot liten vid 2 månaders ålder (Gee & Moser, 2008).

Gee och Moser (2008) fann alltså att dosen 1 mg BDE 47/kg kroppsvikt kunde resultera i hyperaktivitet vid 4 månaders ålder. I en annan studie exponerades möss för TBBPA i doser om 0,1, 5 eller 250 mg/kg kroppsvikt. Mössen var cirka 3 veckor gamla när de exponerades och eventuell påverkan mättes 3 timmar efter exponeringen eftersom det är påvisat att plasmanivåerna av TBBPA uppvisar en topp just 3 timmar efter exponering. Grupperna som

exponerats för 0,1 respektive 5 mg TBBPA/kg uppvisade en högre grad av paralyserat beteende som respons på rädsla och obehag. I beteendemodellen där mössen undersöktes med hjälp av ett Y-maze test skilde sig beteendet hos gruppen som exponerats för 0,1 mg TBBPA/kg kroppsvikt från övriga grupper. De mössen uppvisade ett mer omväxlande rörelsemönster. I studien mättes även i vilka delar av hjärnan TBBPA kunde detekteras hos de exponerade mössen. Intressant nog återfanns TBBPA ackumulerat i högst nivåer i striatum efter exponering av doserna 0,1 och 5 mg/kg kroppsvikt. Vid dosen 250 mg/kg kroppsvikt så återfanns TBBPA generellt spritt i hela hjärnan (Nakajima et al., 2009).

I en human kohortstudie har halogenerade organiska ämnens påverkan på barn i 5-6 års ålder, med inriktning på motorik, kognition och beteende, undersökts. BDE 47, BDE 99, BDE 100, BDE 153, BDE 154 och HBCD påvisades i blodet hos barnens mödrar i vecka 35 av graviditeten. Utöver de bromerade ämnena så påvisades även ett antal olika klorerade ämnen. Totalt 62 barn ingick i studien. Neonatal exponering för totalhalten av bromerade flamskyddsmedel kunde statistiskt relateras till sämre finmotorik och sämre koncentrationsförmåga med intressant nog även till bättre koordinationsförmåga, bättre visuell perceptionsförmåga och bättre beteende. Forskarlaget försöker förklara dessa motsägelsefulla resultat med att det kan bero på använd statistisk analysmetod. Det är även svårt att med säkerhet koppla en viss typ av påverkan till en viss substans då flera av de olika detekterade substanserna antas kunna ge liknande typ av påverkan. Även substanser som ej togs med i studien, t.ex. metylkvicksilver, antas kunna ligga bakom eventuella beteendeförändringar. (Roze et al., 2009).

Diskussion

Genomgången av den aktuella litteraturen kring bromerade flamskyddsmedel och neurotoxicitet visar att påverkan har setts hos såväl möss och råttor som har exponerats för olika typer av bromerade flamskyddsmedel. Långtidseffekter har setts hos möss som exponerats såväl en gång (Eriksson et al. 2001) som under en längre period (Branchi et al., 2005). Ett akutförsök visar även på effekter kort tid efter en engångsexponering (Nakajima et al., 2009).

Gemensamt för alla studierna är att djuren har exponerats någon gång under ”Brain growth spurt” (BGS) eftersom hjärnan troligen är extra känslig för exponering under den perioden. (Eriksson et al., 2001) De effekter som framförallt har setts är beteendestörningar i form av hypo- och hyperaktivitet, påverkad inlärningsförmåga (Eriksson et al., 2001) samt ändrad rädslorespons (Nakajima et al., 2009). Utifrån detta så kan risker vid human exponering antas eftersom de högsta serumkoncentrationerna av bromerade flamskyddsmedel har uppmätts just i anslutning till motsvarande BGS-period hos människa (Toms et al., 2009).

Även på en molekylär nivå påverkar bromerade flamskyddsmedel mekanismer relevanta för en normal neurologisk funktion (Mariussen & Fonnum, 2003; Alm et al., 2006; Dingemans et al., 2007). Bromerade flamskyddsmedels endokrina påverkan på tyroideahormon är välkänd och även att tyroideahormon spelar en viktig roll vid specifika tillfällen under hjärnans utveckling (Messer, 2010).

Många neurologiska störningar hos barn och ungdomar t.ex. autism tros ha en komplicerad och/eller okänd etiologi. Just den kumulativa incidensen för autism har setts öka i studier från olika delar av världen. Anledningen till detta går att diskutera, kanske tyder det bara på sjukvården har blivit allt bättre på att identifiera individer med autism (Messer, 2010). Samtidigt kan risken att ökningen är reell inte ignoreras och den har i sådana fall skett parallellt med att bland annat exponeringen för endokrinstörande kemikalier som bromerade

flamskyddsmedel har ökat i samhället. Alla testade bromerade flamskyddsmedel ger dock inte samma påverkan. Till exempel så ger exponering för TBBPA inte upphov till hypo- eller hyperaktivitet (Eriksson et al. 2001) men däremot ändrad rädslorespons (Nakajima et al., 2009).

I ett fall har effekterna på hypo- och hyperaktivitet som uppmättes vid två månaders ålder på mus av Eriksson et al., (2001) inte kunnat upprepas när Gee och Moser (2008) gjorde en snarlikt studie. Avvikelsen skulle kunna bero på att de båda studierna använde sig av olika musstammar och att mössens beteende studerades med hjälp av olika system för Open field-test. Värt att notera är dock att Eriksson et al., (2001) jämfört med Gee och Moser (2008) baserade sina resultat på betydligt färre möss. Däremot uppmätte båda studierna hyperaktivitet hos de exponerade mössen vid 4 månaders ålder.

Forskarlaget bakom Eriksson et al., (2001, 2002, 2006) och Viberg et al., (2002, 2006, 2007) har även kritiserats för att ha baserat sina studier på felaktiga statistiska slutsatser och för användandet av Rat-O-Matic-systemet, som inte har granskats av någon oberoende forskargrupp. I studierna har en musunge använts som en statistisk enhet istället för en muskull, vilket är den beprövade metoden (Hardy & Stedeford, 2008). Då forskarlaget står bakom en stor del av forskningen kring neurotoxicitet och bromerade flamskyddsmedel, vore det olyckligt om kritiken stämde.

Eriksson (2008) tillbakavisar kritiken med att de har utvärderat skillnaden mellan att använda enskilda slumpartat utvalda musungar med att använda hela muskullar som statistisk enhet och inte funnit några skillnader i resultatet. Användandet av hela muskullar hänger ihop med klassiska teratogenicitets- och beteendestudier där det är modern till kullen som har exponerats och där hänsyn även tas till hur ungarna påverkas av den exponerade moderns beteende. I studierna där en musunge har använts som en statistisk enhet har denna exponerats individuellt. Genom att använda den modellen med individuell exponering och en musunge som en statistisk enhet så kan det totala antalet djur minskas vilket är eftersträvänsvärt ur etisk och ekonomisk synvinkel (Eriksson, 2008).

Sedan 1960-talet och Neurosedyn-katastrofen är det väl känt att djurarter och människor kan reagera väldigt olika på exponering för samma substanser. Detta beror t.ex. på skillnader i enzymssystem, metabolism och receptoruttryck. Därför gäller en generell försiktighet när resultat från djurstudier tolkas och säkerhetsmarginaler är av stor vikt. Med anledning av detta divideras ett NOAEL-värde (No observed adverse effect level) från djurförsök med en bestämd säkerhetsfaktor (SF) när ett ADI (acceptabelt dagligt intag) bestäms. (Livsmedelsverket, 2009) I fallet med bromerade flamskyddsmedel så har inget NOAEL fastställts då effekter setts även vid den lägsta testade dosen (Nakajima et al., 2009) (Gee & Moser, 2008). Men givetvis kan det även vara så att försöksdjur är känsligare än människor vid exponering för en viss substans. Det är alltså inte självklart att de neurologiska störningar som setts hos mus och råttor skulle se likadana ut hos människa, men resultaten från beteendestudierna tyder på att risken finns.

Ett småbarn som ammas och får i sig damm i USA dagligen kan exponeras för en dos (510 ng PBDE/dygn och barn, se tabell 3) bromerade flamskyddsmedel som är tusentals gånger lägre (Harrad et al., 2008) än den lägsta dos (100000 ng TBBPA/kg kroppsvikt, engångsexponering) som testats på mus och setts ge påverkan i en beteendestudie (Nakajima et al., 2009). Samtidigt så utsätts människor för en mångfald av andra kemikalier i liknande låga doser. Eriksson et al., (2006) visade att en samtidig exponering av PCB och PBDE-99 förstärkte de effekter som tidigare setts som resultat av PBDE-99. Alltså måste även cocktail-

effekten vägas in när human påverkan riskbedöms. En människa exponeras även för kemikalier under hela sitt liv.

Syftet med litteraturgranskningen var att undersöka hypotesen att bromerade flamskyddsmedel kan orsaka neurologiska störningar hos människa. Granskningen har visat att exponering för bromerade flamskyddsmedel under BGS hos mus och råttor ger störningar i utvecklingen av det kolinerga transmittor-systemet, samt påverkar spontant beteende, rädslerespons och inlärning. På barn har påverkan på koncentrationsförmåga och finmotorik. Jag anser att detta styrker min hypotes, det är rimligt att anta att bromerade flamskyddsmedel skulle kunna ge neurologiska störningar hos människa. Troligen är barn i åldern för BGS extra känsliga för exponering och löper större risk för påverkan om de samtidigt exponeras för flera andra halogenerade organiska ämnen.

Antagandet behöver dock styrkas ytterligare. Fler och större humana kohort-studier skulle behöva genomföras. Även fler djurstudier där djuren exponeras under lång tid, för att efterlikna den humana livslånga exponeringen, och samtidigt studeras med avseende på beteende. Viktigt är att dessa studier baseras på korrekta statistiska antaganden.

Samtidigt innebär nya djurstudier att stora mängder djur skulle få sätta livet till för en kunskap som vi delvis redan har idag. Bromerade flamskyddsmedel är persistenta, ofta bioackumulerande och toxiska, och de läcker ofta ut ur de produkter de finns i. (Kemikalieinspektionen, 2008) Det är beklagligt denna kunskap inte är tillräcklig för att fasa ut användningen av bromerade flamskyddsmedel och övergå till användning av andra ofarliga flamskyddsmedel.

Referenslista

- Alm, H., Scholtz, B., Fischer, C., Kultima, K., Viberg, H., Eriksson, P., Dencker, L. och Stigson, M. (2006). Proteomic Evaluation of Neonatal Exposure to 2,2', 4,4', 5-Pentabromodiphenyl Ether. *Environmental Health Perspectives*, 114, 254-259.
- Branchi, I., Capone, F., Vitalone, A., Madie, F., Santucci, D., Alleva, E., och Costa, L. G. (2005). Early Developmental Exposure to BDE 99 or Aroclor 1254 Affects Neurobehavioural Profile: Interference from the Administration Route. *NeuroToxicology*, 26, 183-192.
- Cariou, R., Antignac, J-P., Zalko, D., Berrebi, A., Cravedi, J-P., Maume, D., Marchand, P., Monteau, F., Riu, A., Andre, F. och Le bizec, B. (2008). Exposure assessment of French women and their newborns to tetrabromobisphenol-A: Occurrence measurements in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Chemosphere*, 73, 1036-1041.
- Dingemans, M. M. L., Ramakers, G. M.J., Gardoni, F., van Kleef, R. G.D.M., Bergman, Å., Di Luca, M., van den Berg, M., Westerink, R. H.S. och Vijerberg, H. P.M. (2007). Neonatal Exposure to Brominated Flame Retardant BDE-47 reduces Long-Term Potentiation and Postsynaptic Protein Levels in Mouse Hippocampus. *Environmental Health Perspectives*, 115, 865-870.
- Doucet, J., Tague, B., Arnold, D. L., Cooke, G. M., Hayward, S. och Goodyer, C. G. (2008). Persistent Organic Pollutant Residues in Human Fetal Liver and Placenta from Greater Montreal, Quebec: A Longitudinal Study from 1998 - 2006. *Environmental Health Perspectives*, 117, 605-610.
- Eriksson, P., Jakobsson, E. och Fredriksson, A. (2001). Brominated flame retardants: A novel class of developmental neurotoxicants in our environment? *Environmental Health Perspectives*, 109, 903-908.
- Eriksson, P., Viberg, H., Jakobsson, E., Örn, U. och Fredriksson, A. (2002). A brominated flame

- retardant, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether: Uptake, retention, and induction of neurobehavioral alterations in mice during a critical phase of neonatal brain development. *Toxicological Sciences*, 67, 98-103.
- Eriksson, P., Fischer, C. och Fredriksson, A. (2006). Polybrominated Diphenyl Ethers, A Group of Brominated Flame Retardants, Can Interact with Polychlorinated Biphenyls in Enhancing Developmental Neurobehavioral Defects. *Toxicological Sciences*, 94, 302-309.
- Eriksson, P. (2008) Response to: Use of the Pup as the Statistical Unit in Developmental Neurotoxicity Studies: Overlooked Model or Poor Research Design? *Toxicological Sciences*, 103, 411-413.
- Fängström, B., Athanassiadis, I., Odsjö, T., Norén, K. och Bergman, Å. (2008). Temporal trends of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in milk from Stockholm mothers, 1980-2004. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52, 187-193.
- Gee, J.R. och Moser, V.C. (2008). Acute postnatal exposure to brominated diphenylether 47 delays neuromotor ontogeny and alters motor activity in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 30, 79-87.
- Hardy, M. och Stedeford, T. (2008). Use of the Pup as the Statistical Unit in Developmental Neurotoxicity Studies: Overlooked Model or Poor Research Design? *Toxicological Sciences*, 103, 409-410.
- Harrad, S., Ibarra, C., Diamond, M., Melymuk, L., Robson, M., Douwes, J., Roosens, L., Dirtu, A. C. och Covaci, A. (2008). Polybrominated diphenyl ethers in domestic indoor dust from Canada, New Zealand, United Kingdom and United States. *Environment International*, 34, 232-238.
- Julander, A. och Georgellis, A. (2008) Bromerade flamskyddsmedel. *Karolinska Institutet, på uppdrag av Stockholms läns landsting*. [Online]
<http://www.folkhalsoguiden.se/Informationsmaterial.aspx?id=1217&cid=0&searchtext=%22Bromerade+flamskyddsmedel%22> [2010-03-19]
- Karolinska Institutet. Svensk MeSH. [Online] (2010-04-05a) Tillgänglig:
http://mesh.kib.ki.se/swemesh/show.swemesh-tree.cfm?Mesh_No=G11.561.600.635.350&tool=karolinska [2010-04-05]
- Karolinska Institutet. Svensk MeSH. [Online] (2010-04-05b) Tillgänglig:
http://mesh.kib.ki.se/swemesh/show.swemesh-tree.cfm?Mesh_No=A11.284.835.859&tool=karolinska [2010-04-05]
- Karolinska Institutet. Svensk MeSH. [Online] (2010-04-05c) Tillgänglig:
http://mesh.kib.ki.se/swemesh/show.swemesh-tree.cfm?Mesh_No=A08.850.840&tool=karolinska [2010-04-05]
- Kemikalieinspektionen. Information om bromerade flamskyddsmedel.[Online] (2008-05-13)
 Tillgänglig: <http://www.kemi.se/templates/PRIOframes.aspx?id=4045&gotopage=4090> [2010-03-18]
- Kemikalieinspektionen. Kortstatistik för flamskyddsmedel.[Online] (2009-03-02)
 Tillgänglig: http://www.kemi.se/templates/Page_3697.aspx [2010-03-18]
- Livsmedelsverket. Fördjupning kring bekämpningsmedel. [Online] (2009-08-13)
 Tillgänglig: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Risker-med-mat/Kemiska-amnen/Bekampningsmedel/Bekampningsmedel1/> [2010-03-18]
- Malmquist, J. Acetylkolin, Nationalencyklopedin. [Online]
 Tillgänglig: <http://www.ne.se/lang/acetylkolin#> [2010-03-19]
- Mariussen, E. och Fonnum, F. (2003). The effect of brominated flame retardants on neurotransmitter uptake into rat brain synaptosomes and vesicles. *Neurochemistry International*, 43, 533-542.

- Messer, A., 2010. Mini-review: Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants as potential autism risk factors. *Physiology & Behavior*. (2010) doi: 10.1016/j.physbeh.2010.01.011
- Nakajima, A., Saigusa, D., Tetsu, N., Yamakuni, T., Tomioka, Y. och Hishinuma, T. (2009). Neurobehavioral effects of tetrabromobisphenol A, a brominated flame retardant, in mice. *Toxicology Letters*, 189, 78-83.
- Roze, E., Meijer, L., Bakker, A., Van Braeckel, K. N. J. A., Sauer, P.J.J. och Bos, A.F. (2009). Prenatal Exposure to Organohalogens, including Brominated Flame Retardants, influences Motor, Cognitive, and Behavioral Performance at School Age. *Environmental Health Perspectives*, 117, 1953-1958.
- Sjödin, A., Patterson Jr., D.G. och Bergman, Å. (2003). A review on human exposure to brominated flame retardants? particularly polybrominated diphenyl ethers. *Environment International*, 29, 829-839.
- Thomsen, C., Stigum, H., Frøshaug, M., Broadwell, S.L., Brecher, G. och Eggesbø, M. (2010). Determinants of brominated flame retardants in breast milk from a large scale Norwegian study. *Environment International*, 36, 68-74.
- Toms, L.M. L., Sjödin, A., Harden, F., Hobson, P., Jones, R., Edenfield, E. och Mueller, J. F. (2009). Serum Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) levels are Higher in Children (Ages 2 to 5 Years) than in Infants and Adults. *Environmental Health Perspectives*, 117, 1461-1465.
- Viberg, H., Fredriksson, A. och Eriksson, P. (2002). Neonatal exposure to the brominated flame retardant 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether causes altered susceptibility in the cholinergic transmitter system in the adult mouse. *Toxicological Sciences*, 67, 104-107.
- Viberg, H. Johansson, N., Fredriksson, A., Eriksson, J., Marsh, G. och Eriksson, P. (2006). Neonatal exposure to higher brominated diphenyl ethers, hepta-, octa-, or nonabromodiphenyl ether, impairs spontaneous behavior and learning and memory functions of adult mice. *Toxicological Sciences*, 92, 211-218.
- Viberg, H., Fredriksson, A. och Eriksson, P. (2007). Changes in spontaneous behaviour and altered response to nicotine in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame retardant, decabrominated diphenyl ether (PBDE 209). *NeuroToxicology*, 28, 136-142.