

Bromerte flammehemmere kan gi hjerneskerader hos fostre og nyfødte

Sammendrag

Bakgrunn. Bromerte flammehemmere blir inkorporert i et stadig større spekter av vanlige forbruksvarer. Dette har ført til økte gjenfunn i miljøet, i matvarer, hos flere dyrearter og i blod, fettvev og morsmelk hos mennesker. Den påfallende strukturlikheten med thyreoideahormonene gjør at de kan forstyrre thyreoideastoffskiftet og være en mulig helserisiko.

Materiale og metode. Vi fokuserer på denne egenskapen og diskuterer hvordan dette kan påvirke utviklingen av sentralnervesystemet. Artikkelen er basert på litteraturgjennomgang ved bruk av Medline-søk og egne erfaringer.

Resultater. Thyreoideahormonene er essensielle for normal utvikling av hjernen. Forstyrrelse av den hormonelle balansen kan gi alvorlige og permanente neurologiske defekter. Bromerte flammehemmere kan påvirke produksjon, transport, reseptorbinding og eliminering av thyreoideahormonene. De kliniske følgene er foreløpig usikre, men resultater fra dyreeksperimentelle studier antyder at selv beskjedne forstyrrelser i hormonbalansen under svangerskapet kan føre til hjerneskerader hos fosteret.

Konklusjon. Tallrike vitenskapelige rapporter bekrefter at bromerte flammehemmere kan gi permanente skader på den umodne hjernen hos dyr. Fostre og nyfødte er derfor spesielt sårbare.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Yngvar Gundersen

yngvar.gundersen@ffi.no

Per Vaagenes

Trine Reistad

Per Kristian Opstad

Forsvarets forskningsinstitutt

Avdeling for beskyttelse

2027 Kjeller

Hvert år tar branner livet av omkring 60 mennesker i Norge. Brannvesenet foretar årlig ca. 100 000 utrykninger, og forsikrings-selskapene utbetaler erstatninger som nærmer seg 4 milliarder kroner (Direktoratet for samfunnsikkerhet og beredskap). De totale kostnadene er enda høyere, og forebyggende tiltak har derfor hatt høy prioritet. Kjemisk profylakse er én av flere strategier for å minske skadene. Flammehemmende kjemikalier blir i dag inkorporert i et bredt spekter av forbruksvarer, eksempelvis plastprodukter, tekstiler, trevarer, maling, elektriske og elektroniske apparater (fjernsynsapparater, datamaskiner), byggevarer (isolasjon mv.), transportmidler og møbler. Kjemikalierne spres således til alle områder med menneskelig aktivitet. I tillegg foregår fjernspredning gjennom luft til de mest avsidesliggende deler av kloden (1). Her i landet ligger det årlige forbruket av bromerte flammehemmere på i overkant av 300 tonn. Det er bekymringsfullt at økende mengder etter hvert er blitt gjenfunnet i kloakkslam, sedimenter og næringsmidler, i flere dyrearter, samt i blod, fettvev og morsmelk hos mennesker (2). I perioden 1977–99 ble serumnivåene av polybromerte difenyletere (PBDE) hos norske kvinner og menn mer enn seksdoblet, spesielt var konsentrasjonene høye hos barn i alderen 0–4 år (2). De kliniske konsekvensene er ikke fullstendig klarlagt, men faren for at flere av disse stoffene kan ha et toksisk potensial som likner på PCB og dioksiner, har vakt uro. Evnen til å forstyrre balansen i deler av det endokrine systemet, spesielt thyreoideastoffskiftet, er foruroligende, fordi små forskyvninger i tyroksinnivåene kan være nok til å gi alvorlige utviklingsforstyrrelser i sentralnervesystemet.

Bromerte flammehemmere

Bromerte flammehemmere er en samlebetegnelse på mer enn 350 ulike kjemiske stoffer med til dels svært forskjellig struktur og fysio-kjemiske egenskaper (3). Forbruket har vært konsentrert om et langt mindre antall, i Norge

først og fremst polybromerte difenyletere som penta-, okta- og dekabromdifenyleter, tetrabrombisfenol A (TBBPA) og heksabromcyklododekan (HBCD) (fig 1). Flammehemmere blir gjerne betegnet som additive eller reaktive. Additive hemmere (som PBDE) reagerer ikke kjemisk med materialet som skal brannhemmes, og selv ved vanlig bruk vil små mengder gradvis lekke ut til omgivelsene. Reaktive flammehemmere (eksempelvis TBBPA), som reagerer med utgangsmaterialet, vil utgjøre en mindre kilde til forurensning ved normal bruk. Ved produksjon og destruering er imidlertid forurensingspotensialet det samme.

De bromerte flammehemmerne er lipofile og lite vannløselige. De binder seg forholdsvis lett til partikler, er vanskelig nedbrytbare og akkumulerer i miljøet. Strukturelt er likheten med kjente miljøgifter som polyklorerte bifenyler (PCB) og dioksiner påfallende (fig 2).

Kilder

De bromerte flammehemmerne blir først og fremst tilført kroppen gjennom maten, spesielt fødevarer av animalsk opprinnelse. Det er målt til dels høye verdier i fet fisk, men også kjøtt kan være forurenset (4). Fra elektroniske apparater kan det etter langvarig bruk og oppvarming frigjøres godt målbare mengder som når blodbanen etter inhalasjon av forurenset partikkelstøv. Økte blodverdier er registrert hos arbeidstakere i kontorlandskaper og ved avfallsanlegg (5). En tredje inngangsport er hudkontakt med brannhemmede tekstiler. Mest bekymringsfullt er likevel funn av bromerte flammehemmere i



Hovedbudskap

- Bromerte flammehemmere er påvist i økende konsentrasjoner i miljøet, samt i blod og morsmelk hos mennesker
- De er kjemisk beslektet med thyreoideahormonene og kan opptre som hormonhemmere
- Normal thyreoideahormonfunksjon er essensielt for utviklingen av sentralnervesystemet. Dyreforsøk tyder på at bromerte flammehemmere kan påvirke hormonnivåene i fosterstadiet og hos nyfødte og dermed skade den umodne hjernen

morsmelk. Basert på svenske tall er det beregnet at diende spedbarn i gjennomsnitt får i seg 50–100 ng PBDE per dag (6). I andre land (Canada, USA) er tallene sannsynligvis betydelig høyere (7).

Virkningsmekanisme for thyroideahormoner

Thyroideahormonene blir produsert fra aminosyren tyrosin i skjoldkjertelens follikkelceller. Her dannes mesteparten av det sirkulerende tyroksin, T_4 , og 10–20% av det 5–6 ganger mer biologisk potente tyronin, T_3 (fig 3). Resten av T_3 blir dannet utenfor thyroidea (hovedsakelig i lever og nyrer) ved at T_4 monodejoderes ved hjelp av enzymet 5'-dejodase type I. Biotilgjengeligheten blir nøye kontrollert ved at hormonene binder seg til serumproteiner som TBG (tyroksinbindende globulin), transtyretin og albumin. Bare fritt sirkulerende hormon er tilgjengelig for thyroideareseptorene (TR), som er lokalisert i cellekjernen og fungerer som transkripsjonsfaktorer. Etter binding dimeriserer reseptoren og binder seg til thyroidearesponselementet (TRE) på DNA, aktiverer det aktuelle gen og utløser produksjon av de effektorproteiner som er ansvarlig for de kliniske virkningene (8).

Interferens mellom thyroideahormoner og organohalogen

Eksperimentelle studier har vist at en rekke miljøgifter som PCB, DDT, dioksiner og andre påvirker funksjonen i skjoldkjertelen (9, 10). Den strukturelle likheten med thyroideahormonene er stor (fig 1–3), og de kan i ulik grad opptre som hormonhermere. Ofte virker flere mekanismer sammen. Ved å forstyrre strukturen i kjertelen påvirkes funksjonen direkte, og eksempelvis kan evnen til å reagere på thyroideastimulerende hormon (TSH) bli redusert. Det er videre vist at metabolismen kan påvirkes slik at T_4 -glukuronideringen stimuleres og utskillingen av T_4 gjennom gallen øker. Dermed faller T_4 -nivåene i serum. Flere organohalogen konkurrerer også om bindingssetene både på reseptorer og transportproteiner, slik som transtyretin. Transtyretin er viktig i fosterstadiet for transport av T_4 fra mor til foster og over blod-hjerne-barrieren (11). Enkelte metabolitter av TBBPA binder seg til transtyretin med opptil ti ganger høyere affinitet enn T_4 (12). En rekke hydroksylerte metabolitter av PBDE har vist seg å ha de samme egenskaper, med varierende styrke. I tillegg til å forstyrre den normale transporten av T_4 til målcellene er flere av dem også i stand til å binde seg direkte til thyroideareseptorene og på denne måten påvirke syntesen av effektorproteiner. Det samme gjelder for øvrig også TBBPA.

De toksiske virkningene av bromerte flammehemmere er bare kartlagt i utilstrekkelig omfang. Ettersom de deler en rekke strukturelle egenskaper med PCB og dioksiner, er det ikke usannsynlig at de har en tok-

sikologisk beslektet profil. Man vet at representanter for alle de viktigste gruppene har evnen til å interferere med thyroideastoffskiftet, det vil si polybromerte difenyletere (13), tetrabrombisfenol A (14) og heksabromcyklododekan (15). For HBCD er tilgjengelige data dog meget begrenset.

Normal thyroideahormonbalanse og hjernens utvikling

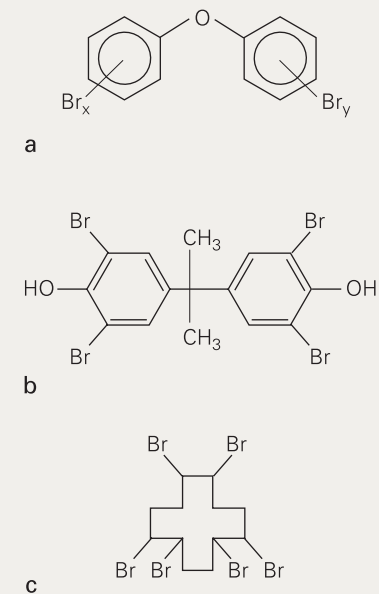
Det er en kvalitativ forskjell mellom det umodne og voksende nervesystemet hos fostre/nyfødte og det tilsvarende hos voksne (16). Små forstyrrelser i thyroideahormonfunksjonen vil derfor først og fremst ha betydning i fosterstadiet og nyfødtpérioden. Maternelle forandringer som ikke gir seg kliniske utslag, kan således føre til skader hos barnet, og skadene er i stor grad permanente. Hjernens utvikling seg kontinuerlig både under svangerskapet og den første tiden etter fødselen. Nyfødte og spedbarn finner seg fremdeles i risikofasen, og funn av økende mengder toksiner i morsmelk er særlig urovekkende. Ettersom utviklingen av sentralnervesystemet følger et fast tidsskjema, vil de kliniske utslagene generelt være avhengig av det utviklingsvinduet som rammes (9). Eksempelvis vil veksthastigheten i cellene i diencefalon være størst omkring fødselen, mens cerebellum når sitt maksimum ved omkring sju måneders alder.

Tyroksin påvirker de fleste sentrale prosessene i hjernens utvikling. Dette gjelder nevronal proliferasjon, migrasjon, differensiering, synaptogenese, apoptose og myelinisering (17). I første del av svangerskapet er fosteret fullstendig avhengig av tilførsel fra moren (18). Utviklingen av skjoldkjertelen begynner hos mennesket i 3. svangerskapsuke. Produksjonen av thyroideahormoner er i gang ved 10–12 ukers alder, mens målbare konsentrasjoner i amnionvæske er funnet allerede etter åtte uker. Tidligere mente man at fosteret ikke ble påvirket av maternelle hormoner, fordi T_4 ble konvertert til det inaktive revers- T_3 i placenta. Fungerende reseptorer er imidlertid påvist i den føtale hjernen etter ni uker, dvs. før egenproduksjonen av thyroideahormoner er begynt. Forutsetningene er således til stede for at de fra dette tidspunktet kan aktivere intracellulære signalveier og dermed påvirke utviklingen av hjernen. Tyroksinet omdannes i hjernen til det biologisk aktive T_3 ved hjelp av det hjernespesifikke enzymet type II 5'-dejodase. Etter hvert som fosterets egen syntese stiger, blir hormoner fra moren gradvis mindre viktig, men utgjør selv ved fødselen en betydelig andel.

Kliniske følger

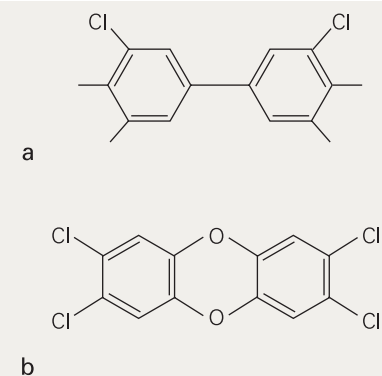
I mer enn 100 år har det vært kjent at jodmangel under svangerskapet kan føre til alvorlig mental retardasjon og unormal utvikling av de fleste organsystemer (kretinisme). Men også milde (subkliniske) former for maternell hypotyreose har vært assosiert

Figur 1



Strukturformler for de tre mest brukte grupper av bromerte flammehemmere. a) Polybromerte difenyletere (PBDE). b) Tetrabrombisfenol A (TBBPA). c) Heksabromcyklododekan (HBCD)

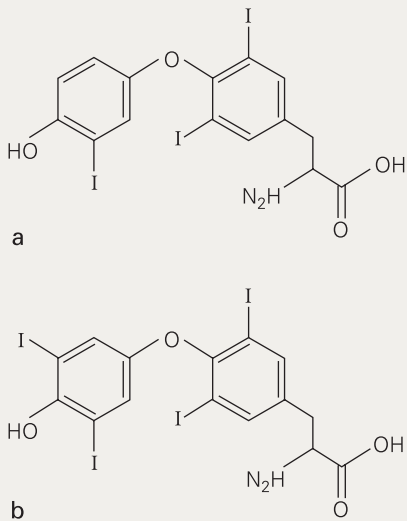
Figur 2



a) Generell strukturformel for polyklorerte bifenyler (PCB) og b) det meget toksiske dioksinet 2,2',3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioxin

med hjerneskade og redusert IQ hos barnet (19). Det er usikkert i hvilken grad miljøgifter som bromerte flammehemmere kan utløse samme effekt, men en rekke studier på forsøksdyr (særlig gnagere) tyder i den retning (20, 21). I voksen alder får disse dyrene en klart avvikende atferd. Blant annet blir de mer urolige, har vanskeligere for å lære og får svekket hukommelse – symptomer som likner på humant AD/HD-syndrom. Disse forandringene opptrer etter doser som er uten påvisbar effekt hos voksne dyr. Imidlertid kan man ikke ukritisk overføre slike resultater til mennesker. For eksempel vil hormonforandringer i fosterstadiet sannsynligvis påvirke utviklingen av sentralnerve-

Figur 3



Formler for thyroideahormonene a) T_3 (3, 3', 5'-trijodtyronin) og b) T_4 (3, 5, 3', 5'-tetrajodtyronin). Legg merke til slektskapet med bromerte flammehemmere, polyklorerte bifenyl og dioksiner

systemet i større grad hos gnagere enn hos mennesker. Likevel er det all grunn til å behandle disse stoffene med ytterst stor respekt og snarlig ta i bruk alternativer (22). I tillegg til å interferere med thyroideastoffskiftet kan de også gi helseskader via en rekke andre mekanismer, for eksempel ved å påvirke andre hormonsystemer, binde seg til arylhydrokarbonreseptorene og stimulere produksjonen av frie oksygenradikaler (15, 23). Selv om penta- og okta-BDE ble forbudt fra 2004, vil tilførselen til omgivelsene fortsette i overskuelig fremtid fra eksisterende forbruksartikler. Dessuten viser det seg at deka-BDE, som fremdeles er i bruk, i naturen kan brytes ned til lavere bromerte forbindelser. Det vil således være et meget

langvarig prosjekt å bli kvitt disse kjemikaliene.

Konklusjoner

Opphopningen av bromerte flammehemmere i miljøet gir grunn til uro. Selv om de skulle vise seg å være mindre toksiske enn andre miljøgifter som PCB og dioksiner, blir dette delvis oppveid ved at de opptrer i høyere konsentrasjoner. I fosterstadiet og hos nyfødte vil selv meget små forandringer i thyroideastoffskiftet være nok til å forstyrre utviklingen av sentralnervesystemet og dermed gi permanente hjerneskader. Dyreforsøk har vist at representanter for flere av disse stoffene, og ganske særlig hydroksylerte metabolitter, kan virke på denne måten via ulike mekanismer.

Manuskriptet ble godkjent 15.9. 2005.

Litteratur

1. Ikonomou MG, Rayne S, Addison RF. Exponential increases of the brominated flame retardants, polybrominated diphenyl ethers, in the Canadian Arctic from 1981 to 2000. *Environ Sci Technol* 2000; 36: 1886–92.
2. Thomsen C, Lundanes E, Becher G. Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway: a study on temporal trends and the role of age. *Environ Sci Technol* 2002; 36: 1414–8.
3. de Wit CA. An overview of brominated flame retardants in the environment. *Chemosphere* 2002; 46: 583–624.
4. Ohta S, Ishizuka D, Nishimura H et al. Comparison of polybrominated diphenyl ethers in fish, vegetables, and meats and levels in human milk of nursing women in Japan. *Chemosphere* 2002; 46: 689–96.
5. Sjödin A, Hagmar L, Klasson-Wehler E et al. Flame retardant exposure: polybrominated diphenyl ethers in blood from Swedish workers. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 643–8.
6. Meironyté D, Norén K, Bergman Å. Analysis of polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. A time-related trend study. *J Toxicol Environ Health* 1999; 58: 329–41.
7. Ryan JJ, Patry B. Determination of brominated diphenyl ethers (BDEs) and levels in Canadian human milk. *Organohalogen Comp* 2000; 47: 57–60.
8. Lazar MA. Thyroid hormone action: a binding contract. *J Clin Invest* 2003; 112: 497–9.

9. Porterfield SP. Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (suppl 2): 125–30.
10. Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid* 1998; 9: 827–56.
11. Schreiber G, Southwell BR, Richardson SJ. Hormone delivery systems to the brain-transtyretin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 75–80.
12. Meerts IATM, van Zanden JJ, Luiks EA et al. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transtyretin in vitro. *Toxicol Sci* 2000; 56: 95–104.
13. Zhou T, Taylor MM, deVito MJ et al. Developmental exposure to brominated diphenyl ethers results in thyroid hormone disruption. *Toxicol Sci* 2002; 68: 451–7.
14. Kitamura S, Jinno N, Ohta S et al. Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 554–9.
15. Darnerud PO. Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife. *Environ Int* 2003; 29: 841–53.
16. Rice D, Barone S. Clinical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from human and animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 3): 511–33.
17. Thompson CC, Potter GB. Thyroid hormone action in neural development. *Cereb Cortex* 2000; 10: 939–45.
18. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Is neuro-psychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975–87.
19. Haddow JE, Palomaki GE et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuro-psychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
20. Eriksson P, Jakobsson E, Fredriksson A. Brominated flame retardants: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment? *Environ Health Perspect* 2001; 109: 903–8.
21. Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to polybrominated diphenyl ether (PBDE 153) disrupts spontaneous behaviour, impairs learning and memory, and decreases hippocampal cholinergic receptors in adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 192: 95–106.
22. Santillo D, Johnston P. Playing with fire: the global threat presented by brominated flame retardants justifies urgent substitution. *Environ Int* 2003; 29: 725–34.
23. Reistad T, Mariussen E, Fonnum F. The effect of a brominated flame retardant, tetrabromobisphenol A, on free radical formation in human neutrophil granulocytes: the involvement of the MAP kinase pathway and protein kinase C. *Toxicol Sci* 2005; 83: 89–100.