

# Syntetiska myskföreningar i bröstmjök och fisk

**- Resultatrapport till Naturvårdsverkets Miljöövervakningsenhet.  
Avtalsnummer 219021**

av Sanna Eriksson<sup>†</sup>, Per Ola Darnerud<sup>†</sup>, Marie Aune<sup>†</sup>, Rickard Bjerselius<sup>†</sup>,  
Premysl Slanina<sup>†</sup>, Sven Chattingius<sup>\*</sup> och Anders Glynn<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Livsmedelsverket, Box 622, 751 26 Uppsala

<sup>\*</sup>Institutionen för medicinsk epidemiologi, Karolinska Institutet, 171 77  
Stockholm

# Innehåll

Förkortningar	3
Summary	4
Sammanfattning	6
Bakgrund och syfte	8
Myskföreningar	9
Användning	9
Förekomst i naturen	9
Human exponering	10
Toxikologi	10
Genomförande	13
Bröstmjölksundersökningar	14
Resultat och diskussion – myskföreningar i bröstmjolk och serum	16
Basdata och enkätfrågor	16
Analysresultat	17
Samband med livsstilsfaktorer	19
Samband med parfymexponering hos kvinnor från provagningen 2000-2001	23
Osäkerhet	26
Resultat och diskussion – myskföreningar i fisk från svenska vatten	27
Intagsberäkningar	30
Intag via bröstmjolk hos spädbarn	30
Intag via insjöfisk	30
Konklusioner	32
Tack	32
Referenser	33
Bilaga 1	35

# Förkortningar

ADBI	4-acetyl-1,1-dimetyl-6- <i>tert</i> -butyldihydroinden (Celestolide <sup>®</sup> )
AHDI	6-acetyl-1,1,2,3,3,5-hexametyldihydroinden (Phantolide <sup>®</sup> )
AHTN	7-acetyl-1,1,3,4,4,6-hexametyltetrahydronaftalen (Tonalide <sup>®</sup> )
ATII	5-acetyl-1,1,2,6-tetrametyl-3-isopropyldihydroinden (Traseolide <sup>®</sup> )
BMI	body mass index, vikt/längd <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )
DDT	diklordifenyltrikloretan
HHCB	1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexametylcyklopenta- $\gamma$ -2-benzopyran (Galaxolide <sup>®</sup> )
K <sub>ow</sub>	fördelningskoefficienten mellan oktanol och vatten
LD <sub>50</sub>	letal dos (50%), d.v.s. den dos som är letal för 50% av individerna i en studerad population
MK	myskketon
MM	mosken
MT	mysktibeten
MX	myskxylen
NOAEL	no observed adverse effect level
PCB	polyklorerade bifenyler
PTDI	provisional tolerable daily intake

# Summary

Synthetic musks have a widespread use as a substitute for natural musks, and can be found in a number of consumer products such as laundry detergents, cleaning agents and cosmetic products (soaps, shampoos, perfumes etc.). The most frequently used synthetic musks belong to the nitro musks (e.g. musk xylene (MX) and musk ketone (MK)) and to the polycyclic musks (e.g. HHCB and AHTN).

Since 1996 the Swedish National Food Administration has made recurrent measurements of levels of selected environmental contaminants in breast milk from primiparas in Uppsala County. 44 breast milk samples and 15 blood samples (serum) within this project (1996-2001) have been analysed for nitro musks (MX, MK) and polycyclic musks (mainly HHCB and AHTN). Fish collected in the Baltic Sea and other Swedish waters in 1996-2001 have also been analysed.

The results show that musk compounds occur in breast milk from Swedish women. The mean levels were 21,8 (MX), 12,4 (MK), 125 (HHCB) and 23,8 (AHTN) µg/kg milk fat respectively. The levels of musks in serum were low. No association was demonstrated between musk levels in breast milk and age, BMI (body mass index) or weight reduction after delivery. However, the investigation indicates that the levels of HHCB, AHTN and MX have decreased from 1998 to 2001. The number of analysed samples is small, and in order to verify the negative trend there is a need for more extensive investigations.

Women from the sampling in 2000-2001 (N=23) answered questions about their use of perfumed products (perfume, deodorant, skin lotion, laundry and washing detergent). The HHCB levels in milk were higher among women reporting regular use of perfume (before and during pregnancy) than among women reporting little use. Similarly, the AHTN levels were higher among regular users of perfumed laundry detergent and perfumed deodorant, than among low frequency users. Only 23 women answered questions about use of perfumed products, and the relationships are therefore uncertain.

An intake calculation indicates that the exposure of breastfeeding infants to musks is 0.12-1.3% of estimated PTDI's (provisional tolerable daily intake). It is important to consider that the musk levels in breast milk show great inter-individual and that the exposure of infants from other sources, e.g. perfumed napkins, soaps and lotions, is unknown. Furthermore, the PTDI's are based on an incomplete toxicological documentation.

The limited number of fish samples analysed for musks show that the levels in fish from the Baltic Sea and other Swedish waters are proportionately low. The results corroborate earlier findings of sewage treating plants as a source of musk contamination of the environment. Musks were also detected in fish from relatively unpolluted waters with no known effluents from sewage plants or

industries. An intake calculation shows that even for people with a high fish consumption there is a large margin between the exposure to musks and proposed PTDI's.

# Sammanfattning

Syntetiska myskföreningar förekommer i bl.a. parfym, tvål, tvättmedel, och kosmetika som substitut för den dyra naturliga mysken. De vanligaste syntetiska myskföreningarna tillhör grupperna nitromyskföreningar (t.ex. myskxylen (MX) och myskketon (MK)) och polycykliska myskföreningar (t.ex. HHCB och AHTN).

Livsmedelsverket har sedan 1996 kontinuerligt samlat in bröstmjolk och blod från förstfödorskor i Uppsalaområdet för att undersöka halter av miljökontaminanter. 44 bröstmjölksprover och 15 blodprover (serum) från dessa insamlingar (1996-2001) har analyserats med avseende på nitromyskföreningar (MX och MK) och polycykliska myskföreningar (främst HHCB och AHTN). Dessutom har fisk från Östersjön och andra svenska vattendrag, insamlade 1996-2001, analyserats.

Resultaten visar att MX, MK, AHTN och HHCB förekommer i bröstmjolk från svenska mödrar. Medelhalterna var 21,8 (MX), 12,4 (MK), 125 (HHCB) respektive 23,8 (AHTN) µg/kg mjölkfett. Myskhalterna i serumproverna var låga. Inget samband mellan myskhalter i bröstmjolk och parametrarna ålder, BMI eller viktnedgång efter förlossning observerades. Däremot kunde en negativ tidstrend påvisas, d.v.s. halterna HHCB, AHTN och MX har sjunkit från 1998 till 2001. Antalet analyserade prover är dock litet, och för att kunna bekräfta den nedåtgående trenden krävs ytterligare analyser.

Förstfödorskor som deltog i bröstmjölksinsamlingen under 2000-2001 (N=23) svarade på frågor om användning av parfymade produkter (parfym, deodorant, hudkräm, tvättmedel, handdiskmedel). Kvinnor med regelbunden användning av parfym hade högre halter HHCB i bröstmjölken än kvinnor med liten parfymanvändning. Kvinnor som använde parfymad deodorant eller parfymerat tvättmedel hade högre halter AHTN i bröstmjölken än kvinnor som inte använde dessa produkter. P.g.a. det begränsade underlaget är resultaten osäkra, men ett samband mellan användning av parfymade produkter och myskhalt i bröstmjolk kan inte uteslutas.

En intagsberäkning visar att intaget av HHCB, AHTN, MX och MK hos spädbarn via bröstmjolk motsvarar 0,12-1,3 % av föreslagna PTDI-värden (provisional tolerable daily intake). Beaktas bör dock att variationen i halt mellan kvinnor är stor och att spädbarns exponeringen från andra källor, t.ex. parfymade blöjor, tvättlappar och salvor, är okänd. Dessutom baseras de PTDI-värden som använts på en bristfällig toxikologisk dokumentation.

Det begränsade antal analyser som gjorts av fiskprover tyder på att fisk från Östersjön och andra svenska vattendrag innehåller förhållandevis låga halter syntetiska myskföreningar. Resultaten bekräftar tidigare studier som tyder på att vatten från reningsverk är en källa till kontamination av miljön med syntetiska

myskföreningar. Även fisk från vatten som anses vara relativt oförorenade, utan direkta utsläpp från industrier eller reningsverk, innehöll detekterbara halter av syntetiska myskföreningar. En intagsberäkning visar att även för storkonsumenter av fisk är marginalerna mellan exponering och föreslagna PTDI-värden stora.

# Bakgrund och syfte

Livsmedelsverket startade 1996 projektet ”OCC-gravida” för att undersöka halter av miljökontaminanter i bröstmjolk. Prover av bl.a. bröstmjolk och venöst blod från förstföderskor i Uppsala/Östhammar-området samlades in. I första hand utnyttjades proverna för analys av persistenta organiska miljöföreningar. Totalt deltog ca 300 mödrar i denna studie, vilken genomfördes i samarbete med Institutionen för medicinsk epidemiologi, Karolinska Institutet, Stockholm och Naturvårdsverket. Livsmedelsverkets ambition är att regelbundet följa haltförändringar av miljökontaminanter i bröstmjolk, och resultaten från projektet ”OCC-gravida” utgör i detta fall de första mätpunkterna i denna serie. Den andra mätpunkten inföll åren 2000-2001. Den tredje insamlingsomgången, 2002-2003, pågår för närvarande.

Under 1999 inledde Livsmedelsverket en mindre studie av syntetiska myskföreningar tillsammans med Institute of Chemical Technology (ICT), Prag, Tjeckien. Analyser av myskföreningar utfördes i bröstmjolk och serum från förstföderskor, samt i fisk från Östersjön och andra svenska vattendrag. I studien utnyttjades bröstmjölks- och blodprover från ”OCC-gravida”, d.v.s. från 1996-1999, och från mätpunkten 2000-2001. Fisken som analyserades var fångad 1996-2001.

Denna rapport syftar till att sammanställa de analysdata på halter av syntetiska myskföreningar i bröstmjolk, serum och fisk som togs fram i samarbetet med ICT. Kunskapen om halter av myskföreningar i bröstmjolk är dålig i ett internationellt perspektiv, och resultaten har därför ett stort internationellt intresse. De svenska resultaten jämförs även med resultat från undersökningar av bröstmjolk från tjeckiska respektive tyska mödrar. Vidare utreds eventuella samband mellan myskhalter i bröstmjolk och parametrar som provtagningsår, ålder, BMI (body mass index), viktninskning efter förlossning och parfymexponering. Utifrån haltdata görs även en bedömning av intaget av myskföreningar via bröstmjolk (spädbarn) och via fisk.

Analyserna som ligger till grund för denna rapport samt bearbetning och sammanställning av data bekostades av Naturvårdsverket, och projektet är en del av den nationella miljöövervakningen (avtalsnummer 219 0213).



# Myskföreningar

Uppgifter om myskföreningarnas användning, förekomst i naturen, human exponering och toxikologi är hämtade ur Slanina (2003) samt ur det examensarbete som Anna Nylander sammanställde vid Livsmedelsverket under 2001. För litteraturreferenser hänvisas också till dessa publikationer.

## Användning

Syntetiska myskföreningar förekommer i bl.a. parfym, tvål, schampo, tvättmedel, rengöringsmedel, mjukmedel och kosmetikaprodukter som substitut för den dyra naturliga mysken. Myskföreningar är viktiga ingredienser inom parfymindustrin inte enbart p.g.a. deras unika och typiska doft, utan även tack vare deras förmåga att binda dofter till tyg och till huden.

De syntetiska myskföreningarna kan delas in i tre grupper: nitromyskföreningar, polycykliska myskföreningar och makrocycliska myskföreningar. De vanligaste nitromyskföreningarna är myskxylen (MX), myskketon (MK), moskene (MM) och mysktibeten (MT). Myskxylen och myskketon är de viktigaste av dessa (Tabell 1). Tidigare var myskambrett (MA) den vanligaste nitromyskföreningen, men denna är numera förbjuden eftersom den har visats vara fotosensitiverande, neurotoxisk och ge positivt resultat i Ames test. Nitromyskföreningarna har på senare tid gradvis ersatts av de polycykliska myskföreningarna, och dessa dominerar nu marknaden. Av de polycykliska myskföreningarna är fem av kommersiellt intresse: HHCB (Galaxolide ) AHTN (Tonalide ), ADBI (Celestolide ), AHDI (Phantolide ) och ATII (Traseolide ) (Tabell 1). MX, MK, AHTN och HHCB representerar 95% av marknaden av syntetiska myskföreningar. Den tredje gruppen av myskföreningar, de makrocycliska, liknar den naturliga mysken mest och är en grupp substanser som introducerats på marknaden på senare tid.

## Förekomst i naturen

Den huvudsakliga källan till miljökontamination av myskföreningar är vatten från reningsverk. Hög lipofilitet och kemisk stabilitet hos nitro- och polycykliska myskföreningar gör dem persistenta i akvatiska ekosystem, och de har återfunnits i bl.a. sötvatten, sediment, fisk och andra marina organismer. Lipofiliteten hos

polycykliska myskföreningar, uttryckt som  $\log K_{ow}$  (fördelningskoefficienten mellan oktanol och vatten) är jämförbar med lipofiliteten hos klororganiska pesticider såsom DDT (diklordifenyltrikloretan), dieldrin och vissa PCB:er (polyklorerade bifenyler). MX och MK har något lägre  $\log K_{ow}$ . Till skillnad från andra persistenta miljöföroreningar sker dock upptaget av myskföreningar hos marina organismer troligen främst genom biokoncentrering (direkt upptag från förorenat vatten) och inte genom bioackumulering (upptag via födan).

Förutom i vattenmiljöer har klart mätbara halter av myskföreningar även detekterats i människa, t.ex. i bröstmjölk och fettvävnad.

## Human exponering

Absorption via huden från myskinnehållande kosmetikaprodukter (hudkrämer, parfymer etc.) är troligtvis den huvudsakliga exponeringsvägen för syntetiska myskföreningar. Intag kan också ske via kontaminerad föda (exempelvis fisk), men enligt teoretiska beräkningar är denna exponering liten i jämförelse med den exponering som kan förekomma via kosmetikaprodukter. Myskföreningar ackumuleras i fettvävnad och bröstmjölk, och för nyfödda barn är därmed bröstmjölk en viktig exponeringskälla.

## Toxikologi

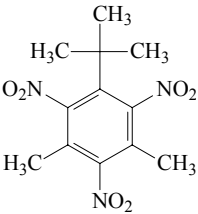
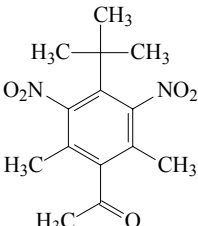
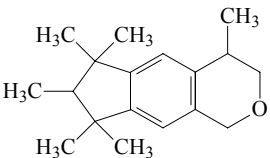
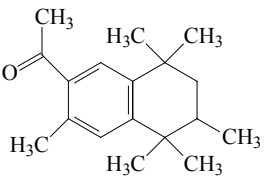
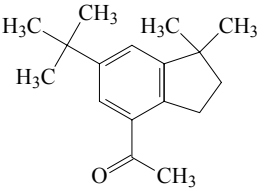
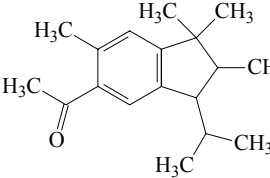
Generellt är data angående myskföreningarnas toxikologi bristfällig och Slanina (2003) konstaterar att den toxikologiska dokumentationen inte är tillräcklig för att möjliggöra en tillförlitlig riskanalys. Behovet av toxikologiska studier med polycykliska myskföreningar är särskilt stort.

De vanligaste nitro- och polycykliska myskföreningarna (MX, MK, HHCB, AHTN) har låg akut toxicitet. Orala  $LD_{50}$ -värden (letal dos, 50%) på 4-10 g/kg kroppsvikt för nitromyskföreningar och 0,5-5 g/kg kroppsvikt för polycykliska myskföreningar har rapporterats (råtta, mus, kanin). Även den subkroniska toxiciteten anses vara låg. Effekter som observerades i en studie med hudexponering av råttor (MX, MK) var minskad kroppsviktsökning, lägre organvikt och indikation på cell-proliferation i levern. Liknande observationer gjordes i en studie av subkronisk toxicitet hos AHTN och HHCB. Förutom missfärgning av vissa organ, små förändringar i blodkemin samt små förändringar i kropps- och organvikter sågs inga toxiska effekter.

Publicerade studier tyder inte på att myskföreningarna (MX, MK, HHCB, AHTN) är teratogena eller reproduktionstoxiska. Studier av teratogenicitet (embryotoxicitet och fostertoxicitet) med MX och MK i råtta är få och bristfälligt

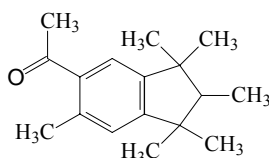
rapporterade, men antyder låg toxicitet för moderdjuren och inga tecken på direkt negativa effekter på foster. Vid höga doser har AHTN och HHCB visats vara

**Tabell 1.** Trivialnamn, CAS-nr, kemisk struktur och kemiskt namn för de myskföreningar som analyserats i bröstmjolk och plasma från förstföderskor samt i fisk från svenska vatten.

Trivialnamn	CAS-nr	Strukturformel	Kemiskt namn
<b>Nitromyskföreningar</b>			
Myskxylen (MX)	81-15-2		1- <i>tert</i> -butyl-3,5-dimetyl-2,4,6-trinitrobenzen
Myskketon (MK)	81-14-1		4- <i>tert</i> -butyl-2,6-dimetyl-3,5-dinitroacetofenon
<b>Polycykliska myskföreningar</b>			
Galaxolide Abbalide (HHCB)	1222-05-5		1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexametyl-cyklopenta-2-benzopyran
Tonalide Fixolide Astralide (AHTN)	1506-02-01		7-acetyl-1,1,3,4,4,6-hexametyl-tetrahydronaftalen <i>även</i> 6-acetyl-1,1,2,4,4,7-hexametyl-tetralin
Celestolide Crysolide (ADBI)	13171-00-1		4-acetyl-1,1-dimetyl-6- <i>tert</i> -butyl-dihydroinden <i>även</i> 4-acetyl-6- <i>tert</i> -butyl-1,1-dimetyli $\underline{d}$ an
Traseolide (AII <i>även</i> AIT1)	68140-48-7		5-acetyl-1,1,2,6-tetrametyl-3-isopropyl-dihydroinden <i>även</i> 5-acetyl-3-isopropyl-1,1,2,6-tetrametyli $\underline{d}$ an

Phantolide  
(AHDI även AHMI)

15323-35-0



6-acetyl-1,1,2,3,3,5-hexametyl-dihydroinden  
även  
6-acetyl-1,1,2,3,3,5-hexametylindane

toxiska för moderdjuren i teratogenicitetsförsök med råtta. Lägre fostervikt och skelettmisbildningar har observerats hos foster vid höga HHCB-doser, men denna effekt antas vara orsakad av modertoxiciteten. Lägsta NOAEL-värden (no observed adverse effect level) från studier av utvecklingstoxicitet, samtliga baserade på toxicitet för moderdjuren (bl.a. reducerat födointag och minskad kroppsvikt), är 20, 15, 5 och 50 mg/kg kroppsvikt för MX, MK, AHTN respektive HHCB.

Såväl MX och MK som polycykliska myskföreningar har gett negativa resultat i en rad tester av mutagenicitet (genmutationer, kromosomaberrationer etc.) *in vitro* och *in vivo*. Studierna indikerar att substanserna inte har någon signifikant potential att orsaka skada på arvs massa.

Induktion av cytokrom-P450-enzymen hos försöksdjur (mus, råtta) verkar vara den kritiska effekten hos MX och MK, men mekanismen är ännu oklar. Induktionen är visad även i unga djur efter prenatal och postnatal behandling. Lägsta NOAEL för enzyminduktion, 0,7-0,8 mg/kg kroppsvikt, baseras på studier av djur under utveckling. Enzyminduktion hos polycykliska myskföreningar är dåligt studerad, men ett experiment med råttor visade att AHTN inte inducerar cytokrom-P450 systemet.

En studie av carcinogenicitet med MX som administrerats via födan till möss finns rapporterad. Denna visar en signifikant ökad frekvens av maligna och benigna tumörer i levern hos de behandlade djuren. Doserna som användes var 91-192 mg/kg kroppsvikt och studien pågick i 80 veckor. Mekanismen bakom carcinogeniciteten hos MX är inte klargjord. Eftersom MX inte är gentoxisk har det föreslagits att den ökade frekvensen av tumörer beror på en fenobarbital-lik induktion av CYP2B leverenzymen som inte betraktas som relevant för människa. Carcinogeniciteten är inte studerad hos andra nitromyskföreningar än MX och inte heller hos polycykliska myskföreningar.

Ingen av de viktigaste nitro- eller polycykliska myskföreningarna har visat någon tendens till att vara hudirriterande eller fotosensibiliserande i studier med djur och människa.

Slanina (2003) har föreslagit PTDI-värden (provisional tolerable daily intake) för myskföreningarna. Baserat på NOAEL 0,7 mg/kg kroppsvikt i ett enzyminduktionsförsök med råtta och säkerhetsfaktorn 100 har PTDI för MX beräknats till 7 µg/kg kroppsvikt. Detta PTDI tillämpas på samtliga nitromyskföreningar eftersom de har liknande struktur. Beträffande de polycykliska myskföreningarna konstateras att studier av enzyminduktion motsvarande dem med nitromyskföreningar saknas. Lägsta NOAEL för AHTN (5 mg/kg kroppsvikt) och HHCB (50 mg/kg kroppsvikt) är i stället hämtade från studier av utvecklingstoxicitet (toxicitet för moderdjuren). Baserat på dessa och säkerhetsfaktorn 100 har PTDI

för AHTN beräknats till 50 µg/kg kroppsvikt och för HHCB till 500 µg/kg kroppsvikt. Den toxikologiska dokumentationen för andra polycykliska myskföreningar anses vara för begränsad för att PTDI ska kunna bedömas.

# Genomförande

Myskföreningar analyserades i bröstmjolk och plasma från slumpvis utvalda förstföderskor som deltagit i projektet ”OCC-gravida” (1996-1999) samt i bröstmjolk från kvinnor som deltagit i insamlingen under 2000-2001 (Tabell 2). Det enda urvalskriteriet var att proverna skulle innehålla tillräckligt stor volym för myskanalys. En kortfattad beskrivning av hur bröstmjölksstudierna utfördes följer nedan. Totalt analyserades 21 bröstmjölksprover och 15 plasmaprover från ”OCC-gravida” samt 23 bröstmjölksprover från provtagningen 2000-2001. De substanser som analyserades var nitromyskföreningarna myskxylen (MX) och myskketon (MK) samt de polycykliska myskföreningarna HHCb, AHTN och i vissa prover även ADBI och ATII.

Myskföreningar analyserades även i fisk insamlad 1996-2001 i svenska vatten. Analyser gjordes på vild lax från olika lokaler i Östersjön (7 prover), odlad regnbåge (1 prov), röding inköpt i matvaruaffär i Stockholm (1 prov), röding (10 prover) och abborre (10 prover) från Vättern, abborre från tre av Naturhistoriska riksmuseets referenslokaler (10 prover från varje sjö) samt braxen från Viskan (3 prover) (Bilaga 1). De substanser som analyserades var främst MX, MK, HHCb och AHTN samt i några prover även ADBI, ATII och AHDI.

Samtliga prover analyserades vid Institute of Chemical Technology, Prag, under ledning av professor Jana Hajšlová. Mjolkproverna extraherades med en blandning av hexan och dietyler. Gelfiltrering (GPC) användes för att avlägsna lipiderna från extrakten varefter extrakten koncentrerades. Myskföreningarna kvantifierades med hjälp av en gaskromatograf kopplad till en masspektrometer (GC/MS). Deutererade interna standarder användes vid kvantifieringen. Åtgärder vidtogs för att förhindra kontaminering av proverna. (Hajšlová, 2003).

För att statistiskt undersöka om halten myskföreningar i bröstmjolk skiljer sig åt vid olika provtagningsår utfördes Kruskal-Wallis test (icke-parametriskt), och för att påvisa eventuella tidstrender användes ett icke-parametriskt trendtest enligt Cuzick (1985). Parfymexponeringens inverkan på myskhalterna undersöktes med Mann-Whitney U-test (icke-parametriskt). För Kruskal-Wallis test och Mann-Whitney U-test användes mjukvaran MINITAB 12 For Windows (Release 12.22, 1998).

## Bröstmjölksundersökningar

### ”OCC-gravida”

Från januari 1996 till maj 1999 rekryterades gravida kvinnor (n=953) i Uppsala-området som kontroller i en fall-kontrollstudie gällande riskfaktorer för tidiga missfall. Förstföderskor bland de kvinnor som tackat ja till att delta i denna studie (n=365) tillfrågades i sen graviditet om de ville delta i ”OCC-gravida”. Av dessa tackade 188 kvinnor ja till att donera bröstmjolk för kemisk analys. Ytterligare 25 förstföderskor i Östhammar tillfrågades om de ville delta i studien, och 16 av dessa donerade bröstmjolk. Samtliga kvinnor lämnade ett blodprov samt ett hårprov under vecka 32-34. De besvarade också en detaljerad enkät om livsstilsfaktorer, reproduktion, graviditet, läkemedelsanvändning m.m. I samband med förlossningen togs om möjligt prov av navelsträngsblod och moderkaka. Material för insamlingen av bröstmjolk (bröstmjolkspump, insamlingskopp, glasbägare, glasflaskor (2 x 250 ml), pappersservetter) delades ut på BB. Mödrarna fick också en instruktion om hur insamlingen av bröstmjolk skulle ske samt ett protokoll. Instruktionen innehöll bl.a. anvisningar om diskning av amningspump och tvättning av händer. Ingen instruktion om att diskmedlet skulle vara oparfymerat gavs. Insamlingen av bröstmjolk skedde i hemmet under en veckas tid (14-21 dagar efter förlossningen). En total insamlingsvolym på 500 ml var önskvärd. Under insamlingstiden förvarades den hittills insamlade mjölken kallt, helst i frys. Vid ett hembesök av barnmorska under 4:e veckan (21-28 dagar) efter förlossningen hämtades den insamlade mjölken och ett blodprov togs på modern. En enkät baserad på WHO:s standardformulär för bröstmjölksundersökningar, innehållande bl.a. frågor om förlossningen, fylldes i under besöket. Ca 3 månader efter förlossningen gjorde barnmorskan ett nytt hembesök då ett blodprov togs på modern samt frågor ställdes om amning och sjukdomar. Slutligen besvarade kvinnorna själva en enkät om kostvanor och andra viktiga livsstilsfaktorer som skickades ut 3-4 månader efter förlossningen.

### Provtagningen 2000-2001

Bröstmjölksprover samlades in från förstföderskor i Uppsala-området, vilka födde barn vid förlossningskliniken vid Akademiska sjukhuset, Uppsala, under tiden april 2000 till mars 2001. Kvinnorna rekryterades under den första veckan i varje månad, och bland dessa valdes kvinnorna slumpartat utspritt över veckans alla dagar med avseende på förlossningsdag. Mödrarna rekryterades i samband med förlossningen. Målet var att rekrytera 30 förstföderskor, vilket innebar att 2 till 3 kvinnor rekryterades per månad. Totalt tillfrågades 67 kvinnor om de ville delta i bröstmjölksstudien och 31 av dessa tackade ja. Material för insamlingen av bröstmjolk (bröstmjolkspump, insamlingskopp, insamlingsflaskor) delades ut på BB. Mödrarna fick också en instruktion om hur insamlingen av bröstmjolk skulle ske

samt ett protokoll. Instruktionen innehöll bl.a. anvisningar om diskning av amningspump och tvättning av händer. Ingen instruktion om att diskmedlet skulle vara oparfumerat gavs. Insamlingen av bröstmjök skedde i hemmet under en veckas tid (14-21 dagar efter förlossningen). En total insamlingsvolym på 500 ml var önskvärd. Under insamlingstiden förvarades den hittills insamlade mjölken kallt, helst i frys. Vid slutet av insamlingsveckan kom en barnmorska på besök i hemmet och hämtade flaskorna. Vid detta tillfälle togs även ett blodprov. Barnmorskan fyllde tillsammans med modern i en enkät med frågor om bl a livsstil och komplikationer vid förlossning och amning. En mer utförlig enkät om främst kostfrågor lämnades också till modern för senare komplettering och tillbakaskickande. Denna enkät innehöll även frågor om användning av parfumerade produkter såsom parfym, deodorant, hudkräm, tvättmedel och diskmedel.



# Resultat och diskussion – myskföreningar i bröstmjolk och serum

## Basdata och enkätfrågor

I tabell 2 ges en redovisning av basdata (ålder, BMI (body mass index), vikt-nedgång efter förlossning, provtagningsår) för de förstföderskor vars bröstmjolk analyserades med avseende på myskföreningar.

**Tabell 2.** Basdata för de kvinnor vars bröstmjolk analyserades med avseende på myskföreningar.

	N	medel (sd)	median (range)	5:e/95:e percentil
Ålder vid provtagningen (år)	44	29 (4)	29,5 (21-37)	23 / 35
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	44	23,2 (3,8)	22,5 (16,2-37,3)	19,4 / 30,5
Vikt-nedgång från förlossning till provtagning (kg)	43**	11,5 (4,3)	10,0 (3,0-23,0)	6,1 / 18,0
Vikt-nedgång från förlossning till provtagning (%/vecka)*	43**	4,7 (1,5)	4,7 (1,4-8,6)	2,6 / 7,0
	antal	%***	analysår	
Provtagningsår 1996	1	2,3	2000	
Provtagningsår 1997	2	4,5	2000	
Provtagningsår 1998	10	22,7	1999, 2000, 2002	
Provtagningsår 1999	8	18,2	1999, 2002	
Provtagningsår 2000	17	38,6	2002	
Provtagningsår 2001	6	13,6	2002	

\*beräknat på 3 veckor från förlossning till provtagning

\*\*en person har inte angett vikten vid provtagningen

\*\*\*procent (%) av det totala antalet analyserade prover

I tabell 3 sammanställs kvinnornas svar på enkätfrågor angående parfymexponering från parfym, deodorant, hudlotion och tvättmedel. Endast kvinnor som deltog i provtagningen 2000-2001 svarade på enkätfrågor om parfymexponering. Kvinnor som inte har svarat fullständigt på frågorna har plockats bort vid de statistiska utvärderingar som utförts.

**Tabell 3.** Sammanställning av svar på enkätfrågor angående parfymexponering.

Parfym	N	ANVÄNDARE	ICKE ANVÄNDARE	
		1 gång/vecka eller mer	1-2 gånger/ månad	Inte alls
Före graviditet	22	13	5	4
Under graviditet	22	13	3	6
Efter förlossning	23	1	1	21
<b>Parfumerad deodorant</b>		<b>1 gång/vecka eller mer*</b>	<b>Inte alls</b>	
Före graviditet	23	17	6	
Under graviditet	23	17	6	
Efter förlossning	23	13	10	
<b>Parfumerad hudkräm</b>		<b>1 gång/vecka eller mer på större delen av kroppen**</b>	<b>1 gång/vecka eller mer på mindre del av kroppen**</b>	<b>Inte alls</b>
Före graviditet	22	9	3	10
Under graviditet	22	7	3	12
Efter förlossning	20	7	2	11
<b>Parfumerat tvättmedel</b>		<b>ja</b>	<b>nej</b>	
	23	11	12	
<b>Parfumerat handdiskmedel</b>		<b>ja</b>	<b>nej</b>	
	23	19	4	

\*ingen kvinna som uppgivit att hon använder parfumerad deodorant har angivit användning <3 gånger/vecka.

\*\* ingen kvinna som uppgivit att hon använder parfumerad hudkräm har angivit användning <2 gånger/vecka.

## Analysresultat

Resultat från analyser av myskföreningar i bröstmjölk sammanställs i tabell 4. Vissa prover har analyserats vid flera tillfällen, och i dessa fall har medelvärdet av analysresultaten använts. Spridningen mellan olika analystillfällen var i vissa fall stor (relativ reproducerbarhet 39,4-47,5 %), vilket kan bero på problem med analysmetoden. De senare analyserna, utförda 2002, anses vara mest tillförlitliga. Spridningen mellan dubbelprover analyserade vid samma tillfälle var liten, relativ repeterbarhet 6,7-9,8%. Vid analyser utförda 1999-2000 analyserades HHCB, AHTN, MX och MK, och vid analyser som utfördes 2002 analyserades även ADBI och ATII. Halterna av ADBI, ATII och MK var låga (<LOQ i 70, 90 respektive 57% av proverna). Resultaten från dessa analyser har därför inte använts i de statistiska utvärderingarna.

I tabell 5 sammanställs analyserna av myskföreningar i serum (HHCB, AHTN, MX, MK). Serum analyserades endast från 14 förstföderskor 1996-1999. Eftersom halterna var mycket låga och underlaget litet har inte någon statistisk utvärdering av resultaten utförts. Låga halter av MX i plasma (<0,1-0,29 µg/l, 37 prover av 42 <0,1) har också uppmätts av Käfferlein och Angerer (2001).

**Tabell 4.** Halter av myskföreningar i bröstmjolk ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  mjölkfett). Halter <LOQ (limit of quantification) har vid beräkningarna satts lika med  $\frac{1}{2}$  LOQ.

Mysk-förening	N	medel	sd	median	min	max	5:e/95:e percentil	LOQ	Antal prov <LOQ
HHCB	44	125	88,3	117	14,5	370	22,9 / 263	10*/6**	0
AHTN	44	23,8	20,6	14,5	<6	71,4	3 / 60,8	10*/6**	10
ADBI	30	2,6	2,1	1,5	<3	9,3	1,5 / 7,7	3**	21
ATII	30	1,8	1,1	1,5	<3	6,7	1,5 / 4,1	3**	27
MX	44	21,8	20,7	17,0	<9	107	4,5 / 53,2	10*/9**	11
MK	44	12,4	12,0	4,5	<9	52,9	4,5 / 34,0	10*/9**	25

\*analystillfälle 1999-2000 \*\*analystillfälle 2002

**Tabell 5.** Halter av myskföreningar i serum ( $\mu\text{g}/\text{l}$  färskvikt). Halter <LOQ (limit of quantification) har vid beräkningarna satts lika med  $\frac{1}{2}$  LOQ.

Mysk-förening	N	medel	sd	median	min	max	5:e/95:e percentil	LOQ	Antal prov <LOQ
2 veckor efter förlossning									
HHCB	14	0,17	0,09	0,15	0,10	0,40	0,10 / 0,34	0,1	0
AHTN	14	0,06	0,02	0,05	0,05	0,10	0,05 / 0,10	0,1	11
MX	14	nd	-	nd	nd	nd	-	0,1	14
MK	14	nd	-	nd	nd	<0,1	-	0,1	14
3 månader efter förlossning									
HHCB	14	0,26	0,33	0,10	0,05	1,3	0,05 / 0,78	0,1	2
AHTN	14	0,18	0,28	0,10	0,05	1,10	0,05 / 0,58	0,1	5
MX	14	nd	-	nd	nd	nd	-	0,1	14
MK	14	nd	-	nd	nd	nd	-	0,1	14

Institute of Chemical Technology (ICT) har analyserat bröstmjölksprover från tjeckiska mödrar tagna under 1999 (Hajšlová, 2003). I tabell 6 jämförs halterna i de tjeckiska och svenska proverna. Resultat från en tysk studie (Liebl et al., 2000) presenteras också i tabellen. Halterna av de analyserade myskföreningarna i bröstmjolk från svenska kvinnor är jämförbara med de halter som uppmätts i tjeckiska och tyska prover. De tjeckiska resultaten tenderar att ligga något högre än de svenska och tyska. I samtliga undersökningar är halterna HHCB högst, och i både den svenska och tyska undersökningen är HHCB och AHTN de dominerande polycykliska myskföreningarna. Spridningen i halt mellan olika individer är stor i samtliga undersökningar. Som våra resultat antyder kan detta till viss del bero på att användningen av parfymade kosmetikaprodukter har betydelse för halterna och att denna användning varierar mycket mellan individer.

**Tabell 6.** Halter av myskföreningar i bröstmjolk ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  mjölkfett). Resultat från analyser av bröstmjolk från svenska, tjeckiska och tyska mödrar.

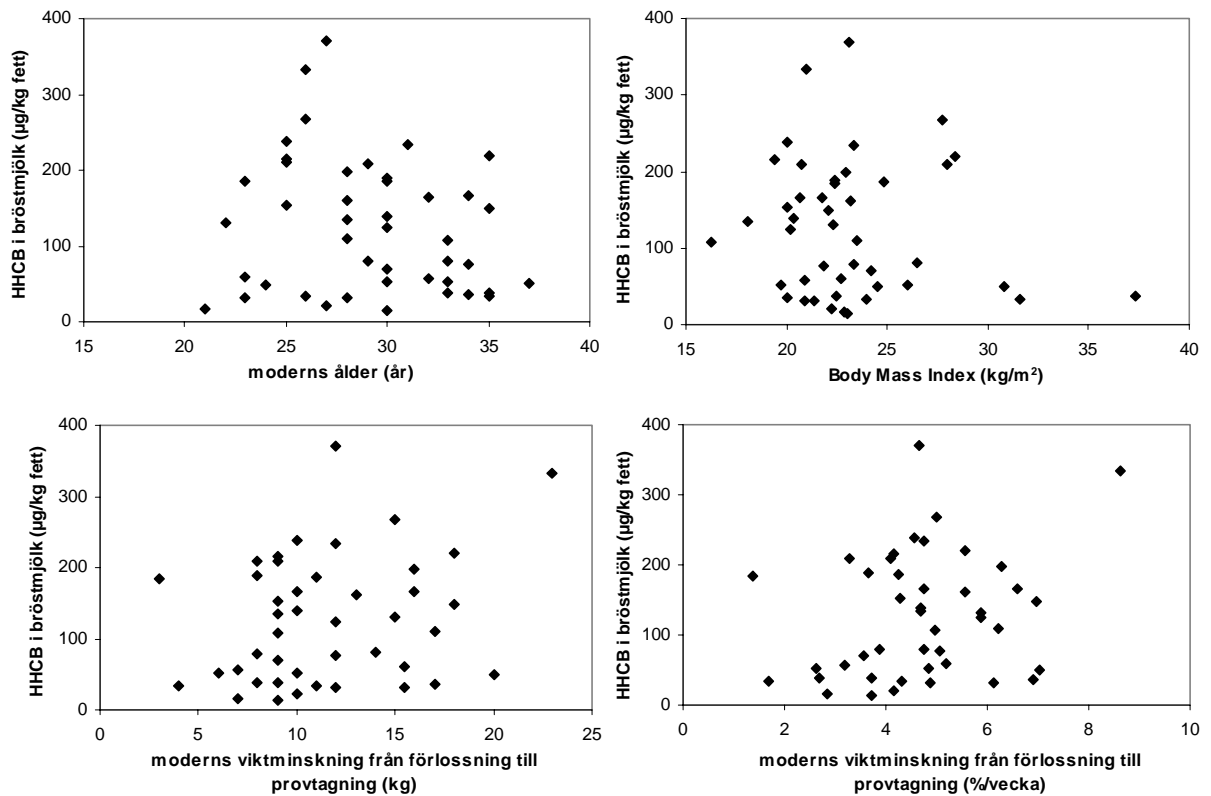
<b>Myskförening</b>	<b>medel</b>	<b>median</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
<b>Svensk studie (N=44)</b>				
HHCB	125	117	14,5	370
AHTN	23,8	14,5	<6	71,4
ADBI	2,6	1,5	<3	9,3
ATII	1,8	1,5	<3	6,7
MX	21,8	17,0	<9	107
MK	12,4	4,5	<9	52,9
<b>Tjeckisk studie 1999 (N=59)</b>				
HHCB	214	149	13	720
AHTN	112	67	<10	565
MX	53	42	<10	156
MK	39	30	<10	93
<b>Tysk studie, Liebl et al. (2000) (N=40)</b>				
HHCB	115	64	21	1316
AHTN	36	22	16	148
ADBI	2,9	1,6	1,0	14,1
ATII	6,4	1,5	1,1	51,3
MX	8,6	6,1	1,3	47,9
MK	9,6	4,6	2,1	82,9

## Samband med livsstilsfaktorer

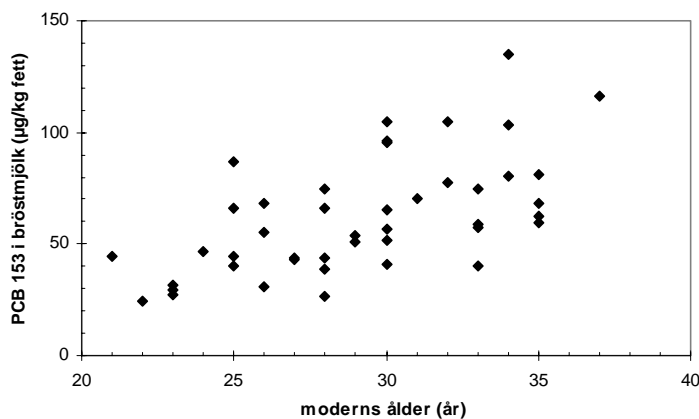
Inget linjärt samband mellan myskhalter i bröstmjolk och mödrarnas ålder, BMI eller viktminskning från förlossning till provtagning observerades (visuellt). Figur 1 visar halten HHCB i bröstmjolk i relation till ålder, BMI och viktminskning. Mönstret är liknande för AHTN och MX.

De prover som analyserats avseende myskföreningar har tidigare även analyserats avseende PCB:er inom ramen för "OCC-gravida". I en enkel linjär regressionsmodell visar halterna av PCB-153 i proverna ett statistiskt signifikant positivt samband med mödrarnas ålder (regressionskoefficient=3,81;  $p<0,001$ ) (Figur 2), men inte med BMI eller viktminskning. Den höga fettlösligheten och de höga  $\log K_{ow}$ -värdena hos myskföreningarna gör att de kan förväntas ackumulera i fettvävnad. Det har dock visat sig att åtminstone nitromyskföreningar elimineras mycket snabbare ur människokroppen än organiska klorföreningar som t.ex. PCB:er. Medan halveringstiden för elimination av PCB:er är flera år har densamma bestämts till ca 100 dagar för MX i kinetikstudier med frivilliga försökspersoner (Kokot-Helbling et al., 1995). Detta kan vara en förklaring till att ett samband ses mellan PCB-153-halt i bröstmjolk och ålder, men inte mellan myskhalter och ålder. En annan förklaring kan vara att exponeringsvägarna för substanserna skiljer sig åt. Exponering för PCB-153 sker huvudsakligen via födan, och detta intag skiljer sig inte nämnvärt åt mellan individer. Som våra resultat antyder, kan användning av parfymade kosmetikaproducter vara en

viktig exponeringsväg för myskföreningar. Denna exponering varierar mycket mellan individer kan därför tänkas överskugga den påverkan som åldern eventuellt har på halterna av myskföreningar.



**Figur 1.** HHCB i bröstmjölk (µg/kg fett) i relation till ålder, BMI (body mass index) och viktminskning från förlossning till provtagning (kg respektive %/vecka) hos förstföderskor (N=44). Varje symbol motsvarar halten i ett mjölkprov från en kvinna.





**Figur 2.** Samband mellan PCB-153 i bröstmjök ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  fett) och ålder hos mödrarna ( $N=44$ ). Enkel linjär regression visar att sambandet mellan halt och ålder är statistiskt signifikant ( $P<0,001$ ).





Halterna av HHCB, AHTN respektive MX i prover från olika provtagningsår har jämförts med Kruskal-Wallis test (Tabell 7). Analysresultat från 1996 och 1997 har uteslutits p.g.a. litet antal provpunkter (1 prov från 1996 och 2 prover från 1997). Resultaten från Kruskal-Wallis testerna visar att det finns signifikanta skillnader i myskhalt mellan prover tagna under olika år. Eftersom analyserna utförda 2002 anses vara mest tillförlitliga har Kruskal-Wallis test även utförts med enbart data från denna analysomgång. Endast två prover från 1998 analyserades under 2002, och dessa har uteslutits. De signifikanta skillnaderna mellan olika provtagningsår (1999-2001) kvarstår beträffande HHCB (P=0,010), men inte beträffande AHTN (P=0,060). MX utvärderas i detta fall inte eftersom så många värden ligger under bestämningsgränsen (11 av totalt 30).

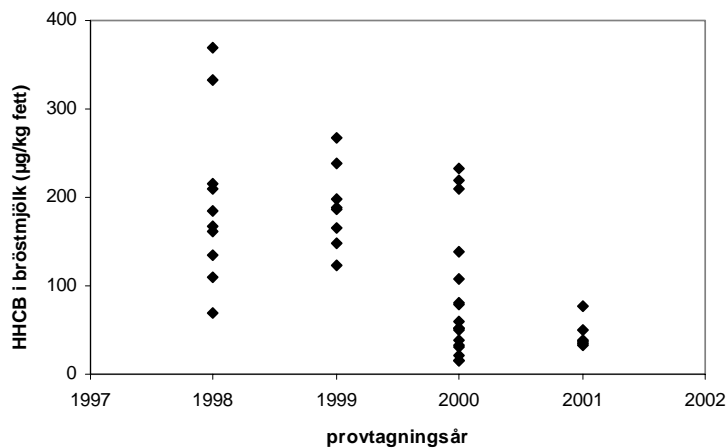
**Tabell 7.** Kruskal-Wallis test för jämförelse av medianer. Halterna av HHCB, AHTN och MX i prover från 1998 till 2001 har jämförts. Resultaten visar att det finns signifikanta skillnader mellan prover tagna under olika år.

Myskförening	Provtagningsår	N	Medianhalt i bröstmjolk (µg/kg fett)	P-värde
<b>Provtagningsår – 1998-2001</b>				
HHCB	1998	10	176	<0,001
	1999	8	187	
	2000	17	52,7	
	2001	6	36,7	
AHTN	1998	10	48,1	<0,001
	1999	8	37,7	
	2000	17	9,6	
	2001	6	3,0	
MX	1998	10	32,2	0,001
	1999	8	19,6	
	2000	17	10,3	
	2001	6	6,7	

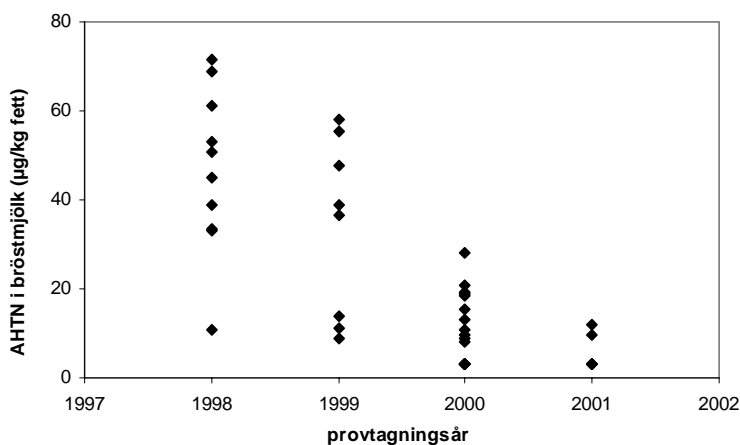
Figur 3-5 visar sambanden mellan HHCB, AHTN respektive MX i bröstmjolk och provtagningsår. Den visuellt observerade trenden är nedåtgående. För att statistiskt säkerställa tidstrenden utfördes icke-parametriska trendtest (Cuzick, 1985). Resultaten av dessa visar att de negativa trenderna är signifikanta beträffande HHCB, AHTN och MX (Tabell 8). Då trendtest med prover från analysomgången 2002 utförs (2 prover från 1998 utesluts) kvarstår den signifikanta trenden avseende HHCB och AHTN (1999-2001). MX utvärderas i detta fall inte eftersom så många värden ligger under bestämningsgränsen (11 av totalt 30).

**Tabell 8.** Resultat av icke-parametriskt trendtest enligt Cuzick (1985). En signifikant negativ trend kan visas beträffande HHCB, AHTN och MX från 1998 till 2001. Då endast prover från 1999-2001 (analyserade 2002) används vid beräkningarna är trenden fortfarande signifikant negativ beträffande HHCB och AHTN.

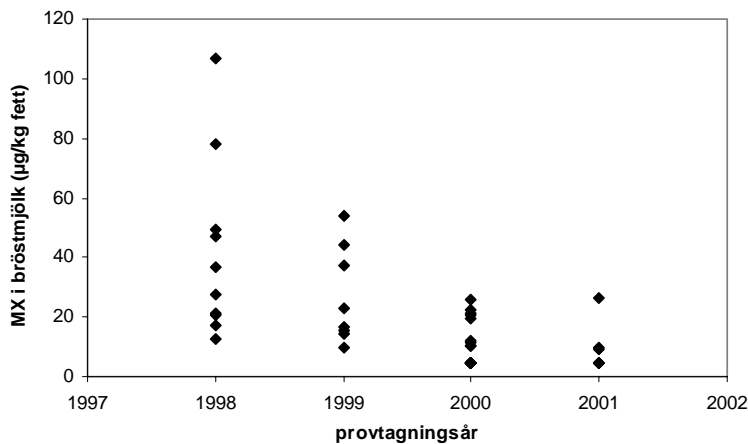
Myskförening		P-värde (2-sidigt)
<b>Provtagningsår 1998-2001 (samtliga prover)</b>		
HHCB	41	<0,001
AHTN	41	<0,001
MX	41	<0,001
<b>Provtagningsår 1999-2001 (endast prover analyserade 2002)</b>		
HHCB	28	0,004
AHTN	28	0,018



**Figur 3.** Samband mellan halt HHCB bröstmjök ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  fett) från de svenska förstföderskorna ( $N=41$ ) och provtagningsår (1998-2001, samtliga prover). Icke-parametriskt trendtest visar att trenden är signifikant negativ ( $P<0,001$ ).



**Figur 4.** Samband mellan halt AHTN i bröstmjök ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  fett) från de svenska förstföderskorna ( $N=41$ ) och provtagningsår (1998-2001, samtliga prover). Icke-parametriskt trendtest visar att trenden är signifikant negativ ( $P<0,001$ ).



**Figur 5.** Samband mellan halt MX i bröstmjölk ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  fett) från de svenska förstföderskorna ( $N=41$ ) och provtagningsår (1998-2001, samtliga värden). Icke-parametriskt trendtest visar att trenden är signifikant negativ ( $P<0,001$ ).

De observerade nedåtgående trenderna är osäkra p.g.a. att det analyserade materialet är litet och p.g.a. att analysosäkerhet kan spela in. För att trenderna ska kunna bekräftas krävs ytterligare analyser. En nedåtgående trend är dock inte osannolik eftersom industrin frivilligt har ersatt en stor del av nitromyskföreningarna (MX, MK) med polycykliska myskföreningar på senare år. Industrin har också minskat användningen av samtliga myskföreningar.

## Samband med parfymexponering hos kvinnor från provtagningen 2000-2001

I tabell 9-11 sammanställs icke-parametriska Mann-Whitney-test för jämförelse av medianer. Halterna av myskföreningar i bröstmjölk har jämförts vid låg respektive hög grad av parfymexponering via parfym, deodorant, hudkräm, tvättmedel och diskmedel (se Tabell 3). Samband mellan MK-halt och parfymexponering har inte undersökts eftersom 19 av 23 prover innehöll halter under kvantifieringsgränsen (LOQ). Personer som svarat bristfälligt på enkätfrågorna har uteslutits.

### Parfym

I tabell 9 har de kvinnor som använder parfym 1 gång i veckan eller mer jämförts med de som använder parfym mindre än 1 gång/vecka ("användare" respektive "icke användare" enligt Tabell 3). Halten HHCB i bröstmjölk från parfymanvändare före/under graviditeten är signifikant högre än hos kvinnor som inte använde parfym. Parfymanvändningen hos kvinnorna var densamma före och under

graviditeten. Efter förlossningen har endast en kvinna uppgett att hon använder parfym 1 gång/veckan eller mer, och därför var ingen statistisk analys möjlig. En jämförelse mellan de som använder parfym dagligen (N=8) och övriga (N=14) har också utförts. Inga signifikanta skillnader i myskhalter påvisades mellan dessa grupper.

**Tabell 9.** Icke-parametriskt ”Mann-Whitney”-test för jämförelse av medianer. Halt av myskföreningar i bröstmjolk hos kvinnor som använde respektive inte använde parfym.

Myskförening	Parfym-användning*	N	Halt i bröstmjolk (µg/kg fett)					P-värde
			medel	sd	median	min	max	
<b>Före graviditet och under graviditet</b>								
HHCB	Ja	13	99,8	76,6	79,0	14,5	233	<b>0,033</b>
	Nej	9	39,3	18,2	35,6	15,9	76,4	
AHTN	Ja	13	10,2	8,4	9,0	<6	28,1	1,000
	Nej	9	9,7	6,3	9,5	<6	19,1	
MX	Ja	13	11,3	7,6	10,3	<9	26,5	0,570
	Nej	9	10,9	8,7	4,5	<9	25,9	

\*”användare” respektive ”icke användare” enligt Tabell 3

## Deodorant

I tabell 10 sammanställs resultatet av en jämförelse mellan kvinnor som använder parfymerad deodorant och kvinnor som inte använder parfymerad deodorant (”användare” respektive ”icke användare” enligt Tabell 3). Halten AHTN i bröstmjolk från användare av parfymerad deodorant före/under graviditeten är signifikant högre än hos kvinnor som inte använde parfymerad deodorant. Efter förlossningen minskade användningen av parfymerad deodorant. 5 kvinnor slutade att använda parfymerad deodorant efter förlossningen, medan 1 kvinna började använda parfymerad deodorant. Dessa förändringar gjorde att det signifikanta sambandet mellan deodorantanvändning och halt AHTN i bröstmjolk föll bort.

**Tabell 10.** Icke-parametriskt ”Mann-Whitney”-test för jämförelse av medianer. Halt av myskföreningar i bröstmjolk från kvinnor som använde parfymerad deodorant jämfört med kvinnor som inte använde parfymerad deodorant.

Myskförening	Parfymerad deodorant*	N	Halt i bröstmjolk (µg/kg fett)					P-värde
			medel	sd	median	min	max	
<b>Före graviditet och under graviditet</b>								
HHCB	ja	17	81,3	74,0	50,4	14,5	233	0,916
	nej	6	53,2	20,4	45,5	34,0	79,9	
AHTN	ja	17	11,5	7,6	9,6	<6	28,1	<b>0,050</b>
	nej	6	4,5	3,72	3,0	<6	12,1	
MX	ja	17	11,4	7,6	9,9	<9	25,9	0,552
	nej	6	9,3	8,9	4,5	<9	26,5	

\*”användare” respektive ”icke användare” enligt Tabell 3

## Hudkräm

De kvinnor som använde parfymerad hudkräm 1 gång i veckan eller mer över större delen av kroppen har jämförts med de som använder parfymerad hudkräm mindre än 1 gång/vecka eller enbart på en begränsad del av kroppen ("användare" respektive "icke användare" enligt Tabell 3). Till större delen av kroppen räknades "ansikte, armar, ben", "ansikte, ben, fötter", "armar, ben mage", "armar, ben" samt "hela kroppen". Till en begränsad del av kroppen räknades "ansikte", "armar", "ansikte, hals, händer" samt "ansikte, händer". Inga signifikanta skillnader i halter av myskföreningar i bröstmjolk från de båda grupperna kunde påvisas. En jämförelse gjordes också mellan de som använder parfymerad hudkräm 1 gång/vecka eller mer (oavsett hur stor del av kroppen) och de som ej använder parfymerad hudkräm. Mellan dessa grupper påvisades inte heller några signifikanta skillnader. Noteras bör att hudkrämsanvändning är mycket svårt att studera eftersom applikationen kan ske med olika stora mängder och över olika stora delar av kroppen.

## Tvättmedel

Användare av parfymerat tvättmedel har jämförts med användare av oparfymerat tvättmedel (Tabell 11). Halten AHTN i bröstmjolk från användare av parfymerat tvättmedel är statistiskt signifikant högre än hos användare av oparfymerat tvättmedel.

*Tabell 11.* Icke-parametriskt "Mann-Whitney"-test för jämförelse av medianer. Halt av myskföreningar i bröstmjolk hos användare av parfymerat respektive oparfymerat tvättmedel.

Myskförening	Parfymerat tvättmedel	N	Halt i bröstmjolk ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ fett)					P-värde
			medel	sd	median	min	max	
HHCB	ja	11	89,5	72,8	59,7	15,9	233	0,1858
	nej	12	59,7	56,5	36,7	14,5	220	
AHTN	ja	11	12,8	7,4	12,1	<6	28,1	<b>0,0392</b>
	nej	12	6,8	6,5	3,0	<6	20,8	
MX	ja	11	10,5	8,1	4,5	<9	25,9	0,6891
	nej	12	11,2	7,8	9,4	<9	26,5	

## Handdiskmedel

Vid en jämförelse mellan användare av parfymerat respektive oparfymerat handdiskmedel har inga signifikanta skillnader i halt av HHCB, AHTN eller MX påvisats. Endast 4 kvinnor har uppgett att de använder oparfymerat diskmedel, så jämförelserna är osäkra. Ingen fråga ställdes om användning av diskhandskar, och därmed kan inte några slutsatser dras om handdiskmedlets betydelse för den totala myskexponeringen. Resultatet tyder dock på att ingen kontaminering av proverna via handdiskmedlet har skett (bröstmjolkspumpen diskades med diskmedel före användning).

## Kommentarer

Antalet kvinnor som svarat på frågor om parfymanvändning är endast 23, och de visade sambanden bör betraktas som preliminära resultat i en pilotstudie. Några få prover med de högsta myskhalterna spelar stor roll för utfallet av den statistiska analysen. Slutsatsen är dock att ett samband mellan parfymexponering via parfym, deodorant och tvättmedel och halten myskföreningar i bröstmjolk inte kan uteslutas. Ytterligare analyser av bröstmjolk från kvinnor som svarat på frågor om parfymexponering krävs för att bekräfta detta samband.

Resultaten antyder att halten AHTN i bröstmjolk påverkas av såväl användningen av parfymerad deodorant som parfymerat tvättmedel. Det är möjligt att användningen av dessa produkter samvarierar och att halten AHTN endast påverkas av en av dem. Statistisk utvärdering för att undersöka detta är inte möjlig eftersom underlaget är litet och analysdata inte är normalfördelade.

De observerade sambanden gäller *enskilda* parfymerade produkttyper och *enskilda* myskföreningar (parfym – HHCB, parfymerad deodorant – AHTN, parfymerat tvättmedel – AHTN). Orsaken till att användning av vissa produkter uppvisar ett samband med halten av vissa myskföreningar är inte känd. En orsak skulle kunna vara att olika myskföreningar förekommer i olika produkter. Vilka produkter de olika myskföreningarna främst förekommer i är dock inte känt.

En viktig observation är att användningen av parfym och parfymerad deodorant minskade efter förlossningen hos de kvinnor som deltog i studien. Eftersom halveringstiden hos myskföreningar i kroppen är relativt lång (ca 100 dagar hos MX) har sannolikt exponeringen för myskföreningar före och under graviditeten störst inverkan på halterna i mjolk vid provtagningstidpunkten (14-21 dagar efter förlossningen). Detta betyder att det är viktigt att inkludera frågor om användning av parfymerade produkter *före* och *under* graviditeten i denna typ av studier.

## Osäkerhet

Eftersom materialet i denna studie är litet är det inte möjligt att dra några långtgående slutsatser om t.ex. tidstrender för myskhalterna i bröstmjolk hos svenska mödrar eller om parfymanvändningens betydelse för myskhalterna. Ytterligare en orsak till osäkerhet kring resultaten är att problem funnits med den kemiska analysmetoden. Vid de första analystillfällena är det dessutom möjligt att inte tillräckliga försiktighetsåtgärder vidtogs för att förhindra kontaminering. En del av proverna tagna 1996-1999 analyserades vid flera olika tillfällen, och spridningen mellan analystillfällena var i vissa fall stor (relativ reproducerbarhet 39,4-47,5 %).

Förutom vid hantering av proverna i samband med analys finns också en risk för kontaminering vid insamlingen av mjolk. Bröstmjolkspumpen diskades med diskmedel före användning, och eventuell parfym i diskmedlet utgör en kontami-

neringsrisk. Som tidigare nämnts tyder dock resultaten inte på att typen av diskmedel som använts (oparfumerat eller parfumerat) har påverkat halterna.

# Resultat och diskussion – myskföreningar i fisk från svenska vatten

En sammanställning av information om de fiskprover som analyserats med avseende på myskföreningar finns i bilaga 1. I tabell 12-14 sammanställs analysresultaten.

**Tabell 12.** Myskföreningar i vild lax från Östersjön, regnbåge från svenska fiskodlingar, röding inköpt i en matvaruaffär i Stockholm samt i braxen från Viskan (samlingsprover, se Bilaga 1). Rydboholmsdammen och Guttasjön ligger nedströms Borås kommunala reningsverk (Gässlösa) medan Öresjö ligger uppströms.

Art	Lokal	N*	Fetthalt (%)	HHCB (ng/g fett)	AHTN	ADBI	ATII	AHDI	MX	MK
Lax (vild)	<u>Östersjön</u>									
	Lule älv	1 (8)	11	<7	<13	na	na	na	<13	<13
	Hanöbukten	1 (8)	12	<7	<13	na	na	na	<13	<13
	Ångermanälven	1 (8)	6	<7	<13	na	na	na	<13	<13
	Ume älv	1 (8)	10	<7	<13	na	na	na	<13	<13
	Gåsholma	1 (8)	10	<7	<13	na	na	na	<13	<13
	Dalälven	1 (8)	8	<7	<13	na	na	na	<13	<13
Gotland	1 (8)	9	<7	<13	na	na	na	<13	<13	
Regnbåge	Svenska fiskodlingar	1 (15)	13	9	9	nd	nd	nd	nd	nd
Röding	Affär, Stockholm	1 (4)	6	140	24	na	na	na	42	6,5
Braxen	<u>Viskan</u>									
	Rydboholms-									
	dammen	1 (5)	3,11	10272	215	146	38	nd	9	9
	Guttasjön	1 (5)	2,99	10667	367	149	37	nd	9	9
	Öresjö	1 (5)	0,95	9	9	9	nd	nd	nd	nd

\*antal analyserade prover (antal individer i varje samlingsprov)

nd = not detected, na = not analysed

I vild lax från Östersjön fanns inga mätbara halter av myskföreningar, och endast låga halter HHCB och AHTN uppmättes i odlad regnbåge (Tabell 12). I röding som inhandlats i en matvaruaffär i Stockholm var halterna HHCB och AHTN betydligt högre, och dessutom kunde MX och MK detekteras. Analyserna av braxen från Viskan visar att myskhalterna är låga i fisk som fångats i Öresjö, uppströms Borås kommunala reningsverk (Gässlösa), medan de är mycket höga



nedströms reningsverket (Rydboholmsdammen och Guttasjön). Flera tidigare studier har också visat att halten myskföreningar i fisk är beroende av avståndet från reningsverk, och de högsta halterna har återfunnits i fisk från reningsverksdammar (Fromme et al., 2001; Rimkus, 1999; Rimkus et al., 1999).

De polycykliska myskföreningar återfanns i klart högre halter än nitromyskföreningarna (MX, MK) i braxen från Viskan. HHCB och AHTN var de polycykliska myskföreningar som förekom i högst koncentrationer. Samma mönster har visats i flera andra europeiska studier (Draisci et al., 1998; Fromme et al., 2001; Rimkus, 1999). Enligt Rimkus (1999) speglar detta det faktum att de polycykliska myskföreningarna dominerar i Europa, medan MX och MK håller på att fasas ut. I Kanada, där nitromyskföreningarna ännu dominerar marknaden, är MK den myskförening som detekterats i högsta halter i fisk (Rimkus, 1999).

**Tabell 13.** Myskföreningar i abborre från Hjärtsjön, Kvädöfjärden och Bysjön (samlingsprover, se Bilaga 1). Även ADBI, ATII, AHDI, MX och MK analyserades, men samtliga halter låg under detektionsgränsen.

Art	Lokal	N*	Fetthalt %		HHCB (ng/g fett)		AHTN (ng/g fett)	
			min	max	min	max	min	max
Abborre	Hjärtsjön, Småland	10 (3)	0,40	0,79	89	367	30	125
Abborre	Kvädöfjärden, Ostkusten	10 (2)	0,59	0,92	97	254	9	85
Abborre	Bysjön, Värmland	10 (3)	0,26	0,50	9	165	9	41

\*antal analyserade prover (antal individer i varje samlingsprov)

Hjärtsjön, Kvädöfjärden och Bysjön är referensvatten i Naturhistoriska Riksmuseets miljögiftsövervakning, och anses vara relativt oförorenade. Inga direkta, lokala utsläpp från reningsverk eller industrier sker till dessa vatten. Trots detta är halterna HHCB och AHTN i abborre från provtagningsplatserna klart detekterbara (Tabell 13). Varifrån myskföreningarna kommer är i detta fall oklart. Det kan spekuleras i om substanserna kan spridas atmosfäriskt eller om de härstammar från okända punktutsläpp.

**Tabell 14.** Myskföreningar i abborre och röding från Vättern. Även ADBI, ATII, AHDI, MX och MK analyserades, men samtliga halter låg under detektionsgränsen.

Art	Lokal	N*	Fetthalt (%)	HHCB (ng/g fett)		AHTN (ng/g fett)			
			median	median	min	max	median	min	max
Röding	Södra Vättern	5	3,29	239	133	355	145	89	225
Röding	Norra Vättern	5	3,66	135	83	248	97	42	113
Abborre	Södra Vättern	5	0,92	291	254	655	178	109	301
Abborre	Norra Vättern	5	0,94	239	198	254	136	124	154

\*antal analyserade prover

Halterna HHCB och AHTN i röding och abborre från Vättern är klart detekterbara (Tabell 14). Icke-parametriska Mann-Whitney-test för jämförelse av medianer

visar att halten HHCB i abborre från södra Vättern är signifikant högre än i abborre från norra Vättern ( $p=0,016$ ). Även halten AHTN i abborre samt halterna AHTN och HHCB i röding tenderar att vara högre i södra Vättern än i norra. Dessa skillnader är dock inte statistiskt signifikanta. Orsaken till skillnaderna mellan södra och norra Vättern kan vara att ca 90% av de totala reningsverksutsläppen till Vättern sker i den södra delen (Jönköping-, Huskvarna- och Bankeryd-området). Vatten från avloppsreningsverk antas vara den huvudsakliga källan till spridning av myskföreningar i miljön.

Resultaten från analyserna av fisk från svenska vatten indikerar att myskföreningar främst är ett insjö- och kustproblem. I samtliga prover från Viskan, Hjärtsjön, Bysjön, Vättern och Kvädöfjärden har HHCB och AHTN detekterats, medan halterna låg under detektionsgränsen i lax uppväxt i Östersjön. De låga halterna i de arkipelagiska laxarna kan tyda på att myskföreningarna späds ut ju längre från kusten man kommer och att upptaget i fisk sker genom biokoncentring (direkt upptag från förorenat vatten) och inte genom bioackumulering (upptag via födan). Betonas bör dock att antalet fiskprover som analyserats är begränsat, och att olika arter har provtagits i olika vattendrag. I tidigare studier har MX endast återfunnits i fisk från inlandsvatten och inte i fisk från marina miljöer (Käfferlein et al., 1998). Vattenprover från inlandsvatten har visats innehålla högre halter myskföreningar än vatten från kustområden, och i prover från östra delen av Nordsjön (nära Elbes utlopp) har nitromyskföreningar detekterats nära kusten, medan inte längre ut i öppet vatten (Gatermann et al., 1995; Rimkus, 1999).

# Intagsberäkningar

## Intag via bröstmjolk hos spädbarn

En beräkning av det dagliga intaget av HHCB, AHTN, MX och MK via bröstmjolk hos spädbarn har utförts och redovisas i tabell 15. Medianhalter från analyserna av bröstmjolk från svenska förstföderskor har använts, och beräkningarna utgår ifrån ett spädbarn som väger 5 kg med ett dagligt intag av 0,7 l mjölk med fetthalten 3,7% (Slanina, 2003). Beräkningen visar att intaget av HHCB, AHTN, MX och MK motsvarar 0,12-1,26 % av föreslagna PTDI (Slanina, 2003). Detta visar att det finns en stor marginal mellan spädbarns exponering och de lägsta intag som orsakat negativa effekter i försöksdjur. Beaktas bör dock att variationen i halt mellan kvinnor är stor och att exponeringen från andra källor, t.ex. parfymade blöjor och salvor, är okänd. Dessutom baseras de PTDI-värden som använts på en bristfällig toxikologisk dokumentation.

**Tabell 15.** Teoretisk beräkning av det dagliga intaget av HHCB, AHTN, MX och MK via bröstmjolk hos spädbarn. Beräkningen baseras på en daglig konsumtion av 0,7 l mjölk med fetthalten 3,7% hos ett nyfött barn som väger 5 kg. Medianhalter i mjölk från de svenska förstföderskor som ingick i studien har använts.

Myskförening	Föreslaget PTDI** (µg/kg kv*/dag)	Halt i mjölk (µg/kg fett)	Intag (µg/dag)	Intag (µg/kg kv*/dag)	Intag (% av PTDI)
HHCB	500	117	3,03	0,61	0,12
AHTN	50	14,5	0,38	0,08	0,15
MX	7	17,0	0,44	0,09	1,26
MK	7	4,5 (<9)	0,12	0,02	0,33

\*kv = kroppsvikt

\*\*Slanina, 2003

## Intag via insjöfisk

Livsmedelsverkets kostrekommendationer för fisk säger att insjöfiskarna abborre, gädda, gös, lake och ål inte bör ätas mer än 1 gång i veckan. En beräkning av det dagliga intaget av HHCB, AHTN, MX och MK via abborre och braxen har utförts och redovisas i tabell 16. Beräkningen utgår ifrån ett intag av 1 portion abborre eller braxen (125 g) per vecka. De högsta uppmätta halterna i abborre (Hjärtsjön) och braxen (Guttasjön) har använts. Beräkningen visar att intaget av HHCB och AHTN från abborre motsvarar 0,0002 respektive 0,0006% av PTDI. Intaget av HHCB, AHTN, MX och MK från braxen motsvarar 0,0011-0,0190% av PTDI. Det kan konstateras att svensk fisk innehåller varierande halter av mysk-

föreningar, och att intaget via fisk ligger långt ifrån de PTDI-värden som föreslagits. Beaktas bör dock att dessa PTDI-värden baseras på en bristfällig toxikologisk dokumentation. Vidare är det också troligt att exponeringen via kosmetikaprodukter är större än exponeringen via intag av kontaminerade livsmedel (Liebl et al., 2000; Slanina, 2003; Ford, 1998a; Ford, 1998b).

**Tabell 16.** Teoretisk beräkning av det dagliga intaget av HHCB, AHTN, MX och MK via abborre och braxen innehållande de högsta halter som uppmätts i denna studie. Beräkningen baserar sig på ett intag av 1 portion (125 g) abborre eller braxen per vecka hos en vuxen person som väger 60 kg.

<b>Mysk-förening</b>	<b>PTDI (µg/kg kv*/dag)</b>	<b>Halt i abborre (ng/g fett)</b>	<b>Intag (µg/dag)</b>	<b>Intag (µg/kg kv*/dag)</b>	<b>Intag (% av PTDI)</b>
HHCB	500	367	0,05	0,0009	0,0002
AHTN	50	125	0,02	0,0003	0,0006
<b>Halt i braxen (ng/g fett)</b>					
HHCB	500	10667	5,70	0,09	0,02
AHTN	50	367	0,20	0,003	0,01
MX	7	9	0,005	0,00008	0,001
MK	7	9	0,005	0,00008	0,001

\*kv = kroppsvikt

# Konklusioner

Den genomförda studien visar att myskföreningar, främst MX, MK, AHTN och HHCB, förekommer i bröstmjolk hos svenska mödrar. Resultaten antyder också att nivåerna har sjunkit från 1998 och framåt och att det eventuellt finns ett samband mellan parfymexponering via kosmetikaprodukter och halterna i bröstmjolk. Underlaget är dock mycket litet och sambanden osäkra. För att i framtiden kunna dra generella slutsatser om halterna i bröstmjolk, tidstrenden och sambandet med parfymexponering krävs ytterligare analyser av bröstmjölksprover.

Ammande spädbarn utgör en viktig riskgrupp för exponering för myskföreningar. Nuvarande kunskaper antyder att denna exponering inte utgör någon allvarlig hälsorisk, men det faktum att den toxikologiska utvärderingen beträffande myskföreningar är bristfällig motiverar en fortlöpande övervakning av nivåerna i bröstmjolk.

De begränsade analyserna som utförts tyder på att fisk från Östersjön och andra svenska vattendrag innehåller förhållandevis låga halter myskföreningar. Även för storkonsumenter av fisk finns stora marginaler mellan exponering och föreslagna PTDI-värden.

# Tack

Vi vill framföra vårt tack till de deltagande kvinnorna, barnmorskorna Irma Häggbom, Ragnhild Cnattingius, Margareta Aveskog, Ingela Wessén, Astrid Bengtsson och Marianne Leimar, samt till Ingalill Gadhasson, Elvy Netzel och Jana Hajšlová.oo

# Referenser

- Cuzick J. 1985. A Wilcoxon-type test for trend. *Stat. Med.*, 4:87-90. Metoden beskrivs i Altman, D. "Practical statistics for medical research" (Chapman & Hall).
- Draisci R, Marchiafava C, Ferretti E, Palleschi L, Catelleni G, Anastasio A. 1998. Evaluation of musk contamination of freshwater fish in Italy by accelerated solvent extraction and gas chromatography with mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography A*, 814:187-197.
- Ford R A. 1998a. The safety of nitromusks in fragrances – a review. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*, 94 (6):192-200.
- Ford R A. 1998b. The human safety of the polycyclic musks AHTN and HHCB in fragrances – a review. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*, 94 (8):268-275.
- Fromme H, Otto T, Pilz K. 2001. Polycyclic musk fragrances in fish samples from Berlin waterways, Germany. *Food Additives and Contaminants*, 18 (11):937-944.
- Gatermann R, Hühnerfuss H, Rimkus G, Wolf M, Franke S. 1995. The distribution of nitrobenzene and other nitroaromatic compounds in the North Sea. *Marine Pollution Bulletin*, 30(3):221-227.
- Hajšlová J. 2003. Analysdata på myskföreningar analyserade i bröstmjölk från tjeckiska mödrar. Publiceras inom kort i monografin "Handbook of Environmental Chemistry: Musk compounds", Springer Verlag (G. Rimkus, editor).
- Kokot-Helbling K, Schmid P, Schlatter C. 1995. Die Belastung des Menschen mit Moschus-Xylol-Aufnahmewege, pharmakokinetik und toxikologische Bedeutung. *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.* 86:1-13.
- Käfferlein H U, Göen T, Angerer J. 1998. Musk xylene: Analysis, occurrence, kinetics, and toxicology. *Critical Reviews in Toxicology*, 28 (5):431-476.
- Käfferlein H U, Angerer J. 2001. Trends in the musk xylene concentrations in plasma samples from the general population from 1992/1993 to 1998 and the relevance of dermal uptake. *Int Arch Occup Environ Health*, 74:470-476.
- Liebl B, Ehrenstofer S. 1993. Nitro musks in human milk. *Chemosphere*, 27 (11):2253-2260.
- Liebl B, Mayer R, Ommer S, Sönnichsen C, Koletzko B. 2000. Transition of nitro musks and polycyclic musks into human milk. *Advances in experimental medicine and biology*, 478:289-305.

Nordic Committee on Food Analysis. 1997. Procedure No 5. Estimation and expression of measurement uncertainty in chemical analysis. Version 1, page 8-10.

Nylander A. 2001. Syntetiska myskföreningar - En riskbedömning. Projektrapport från utbildningen i Ekotoxikologi, Ekotoxikologiska avdelningen, Uppsala universitet, Nr. 77.

OSPAR Commission. 1998. Draft Background Document Concerning the Elaboration of Programmes and Measures on Nitro Musks and Polycyclic Musks. DIFF 98/14/1 – E.

Rimkus G G. 1999. Polycyclic musk fragrances in the aquatic environment. Toxicology Letters, 111: 37-56.

Rimkus G G, Gatermann R, Hühnerfuss H. 1999. Musk xylene and musk ketone amino metabolites in the aquatic environment. Toxicology Letters, 111:5-15.

Slanina P. 2003. Toxicological evaluation of synthetic musk compounds after dietary and dermal exposure. Publiceras inom kort i monografin "Handbook of Environmental Chemistry: Musk compounds", Springer Verlag (G. Rimkus, editor)

# Bilaga 1

Sammanställning av data angående de fiskprover som analyserats med avseende på myskföreningar.

Art	Lokal	N*	fångstår	medianvikt (kg)
Lax (vild)	<u>Östersjön</u>			
	Junkön, Lule älv	1 (8)	1996	4,95 (urtagen)
	Nogersund, Hanöbukten	1 (8)	1996	5,69 (urtagen)
	Ångermanälven	1 (8)	1996	5,04 (hel)
	Ume älv	1 (8)	1996	4,93 (urtagen)
	Gåsholma,	1 (8)	1996	4,50 (urtagen)
	Dalälven	1 (8)	1996	6,37 (hel)
	Gotland	1 (8)	1996	4,38 (urtagen)
Regnbåge	Svenska fiskodlingar**	1 (15)	1999	-
Röding	Matvaruaffär, Stockholm	1 (4)	1993	0,6
Röding	Södra Vättern	5 (1)	2001	1,13
Röding	Norra Vättern	5 (1)	2001	0,82
Abborre	Södra Vättern	5 (1)	2001	0,36
Abborre	Norra Vättern	5 (1)	2001	0,38
Abborre	Hjärtsjön, Småland	10 (3)	2001	0,098
Abborre	Kvädöfjärden	10 (2)	2001	0,18
Abborre	Bysjön, Värmland	10 (3)	2001	0,083
Braxen	<u>Viskan</u>			
	Rydboholmsdammen (nedströms reningsverk)	1 (5)	2000	1,25
	Guttasjön (nedströms reningsverk)	1 (5)	2000	1,17
	Öresjö (uppströms reningsverk)	1 (5)	2000	0,66

\*antal analyserade prover (antal individer i varje samlingsprov)

\*\*Laxkotlett som ingått i den svenska ”inhemska kontrollen” 1999.