

**Uppskattning av befolkningens exponering för kemiska
bekämpningsmedel – en pilotstudie.**

Rapport till Naturvårdsverket 2005-11-02 ff

(Överenskommelse nr 215 04 14, dnr 721-1556-04Mm)

Margareta Littorin, Christian Lindh, Bo AG Jönsson

Avdelningen för Yrkes- och miljömedicin och Yrkes- och miljömedicinska kliniken,
Universitetssjukhuset i Lund, 221 85 Lund

Sammanfattning

Tre herbicider, MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T, och metaboliten 3,5-dikloranilin (3,5-DKA) till de tre fungiciderna vinklozolin, iprodion och procymidon, valdes som biomarkörer för exponering. Under vår eller höst deltog 100 kvinnor och män (medianålder 48 år) från olika arbetsplatser i en skånsk stad. De lämnade ett urinprov och besvarade en enkät.

En modifierad version av den metod som beskrivits av Olsson et al. (2004) tillämpades för herbiciderna och analysen gjordes med LC-MS/MS. Detektionsgränsen (LD) var 0,1 ng/ml för MCPA och 2,4,5-T och 0,05 ng/ml för 2,4-D. MCPA låg över LD hos 2 personer, 2,4,5-T hos 8 och 2,4-D hos 77 personer (densitetsjusterat: medel 0,20 ng/ml, median 0,09, range: LD-4,3). Metoden som beskrivits av Wittke et al. (2001) för 3,5-DKA är komplicerad. Vi har utvecklat en ny metod som validerats. LD är 0,1 ng/ml; 79 personer hade detekterbara halter (medel 1,9 ng/ml, median 0,96, range: LD-22).

Halterna av 2,4-D (inte registrerat i Sverige) och av 3,5-DKA var något högre i urinprov samlade på våren, och hos medelålders (≥ 40 yrs); 2,4-D var också högre hos kvinnor och bland de som inte föredrog ekologiska livsmedel.

Detta är en pilotstudie, den första i Skandinavien, där biomarkörer används för övervakning av aktuellt använda kemiska bekämpningsmedel.

Bakgrund

Användningen av kemiska bekämpningsmedel (BM) har relevans för flera av de miljö kvalitetsmål och folkhälsomål som antagits av Sveriges Riksdag. 2002 lade Jordbruksverket och Kemikalieinspektionen (KEMI) fram det senaste handlingsprogrammet för BM; där har tillagts till tidigare mål att *exponeringen* för människor och miljö ska minska och användningen ska vara sådan att den är långsiktigt hållbar på en acceptabel risknivå (Jordbruksverket 2002).

BM sprids i lant- och skogsbruk och i trädgårdsnäring i syfte att skydda grödor mot angrepp från skadliga organismer eller mot konkurrerande växter ('växtskyddsmedel'). Växtskyddsmedlen kan efter användning indelas i huvudgrupperna insekticider, herbicider, fungicider och tillväxtregulatorer. BM används också av envar för hushållsbruk och industriellt i stora kvantiteter för träimpregnering ('biocider'). Befolkningen exponeras såväl direkt genom yrkesmässig hantering och hemanvändning som indirekt via föda, vatten och luft. Födan är

vanligen den dominerande exponeringskällan i den allmänna befolkningen. Exponeringen för persistenta organiska miljögifter, t ex DDT och dioxiner/dibensofuraner, som bl a förekommit som kontaminanter i klorerade fenoxisyror, är välkänd (Maroni et al. 2000). I flera länder i västvärlden har BM av detta slag fasats ut men ett stort antal kemiskt olikartade BM används alltjämt och återfinnes i miljön, där de kan påvisas i mark- och vattenprover. Det finns alltså anledning att med tillförlitliga metoder övervaka människors exponering för idag använda BM. En övervakning av allmänbefolkningen har ett värde i sig som en del av en generell miljöövervakning och kan också ge undrlag till bedömning av hälsorisker; många BM har neurotoxiska, genotoxiska och reproduktionstoxiska egenskaper.

Användning och förekomst av bekämpningsmedel i Sverige

Sverige har länge intagit en restriktiv hållning till användningen av BM i jordbruks- och trädgårdsnäringen och KEMI har haft ansvaret för bedömning och registrering av medlen. Efter EU-inträdet sker emellertid den första handläggningen inom EU:s ram, där man fastställer en gemensam 'positivlista'. Ett tiotal medel som varit förbjudna i Sverige tidigare har godkänts inom EU.

I Sverige har sedan mitten av 1980-talet program för att minska användningen av BM formulerats. Till en början följdes detta. En förklaring till minskningen var en övergång till medel som är verksamma i lägre doser. Åkerarealen har också minskat och ekologisk produktion bedrivs på ca 17% av arealen. Efter 1995 har ändå en viss ökning skett, till stor del att hänföra till bruket av glyfosat (Wivstad 2005). Om man jämför år 2003 med första halvan av 1980-talet så var *antalet* hektardoser i (enbart) jordbruket av samma storleksordning. Skåne har knappt 20% av Sveriges åkerareal men använder hälften av växtskyddsmedlen, mest herbicider, som förbrukas i bl a odlingen av sockerbetor och höstvet. I trädgårdsnäringen är användningen av fungicider relativt sett större (cf. Littorin et al. 1993). Frukter och bär (äpplen, jordgubbar) behandlas mer än grönsaker, men också t ex lök och sen isbergssallad. Dock går drygt 30% av alla svampmedel till odlingen av potatis. Behovet av insektsmedel är begränsat i vårt land, även om t ex oljevaxter, speciellt våroljevaxter, ofta bekämpas mot insekter.

Mängden BM som används bedömes utifrån KEMI:s årliga statistik över försålda mängder (Kemikalieinspektionen 2005). Statistiken är dock ett delvis missvisande mått, då det vissa år av skilda orsaker sker en hamstring. Statistiken är inte heller

riktigt heltäckande, då t ex de medel som används på dispens ej tages med. År 2004 såldes 1075 ton (räknat som verksam substans), varav 89 ton till frukt- och trädgårdsnäringen, och år 2003, ett hamstringsår, 1108 ton. För hushållskonsumtion såldes år 2004 inte mindre än 382 ton växtskyddsmedel, medan skogsbrukets inköp detta år stannade vid 6 ton. Vid slutet av 2004 var 749 produkter, inkluderande biologiska 'produkter' godkända. De innehöll 282 verksamma ämnen/organismer, därav 182 i växtskyddsmedel. Glyfosat och 4-klor-2-metylfenoxyättiksyra (MCPA) är de mest använda kemiska BM i den gröna näringen.

I Sverige ges mindre givor av BM än i många andra länder: År 2003 användes i hela Sverige en medeldos på ca 0,4 kg/ha aktiv substans (dock mer i frukt- och trädgårdsgörödor) men i Sydeuropas frukt o vinodlingar förbrukas 30-80 kg/ha (inkluderar elementärt svavel) och där dominerar insekts- och svampmedel över ogräsmedel (Wivstad 2005). Utanför Europa är användningen av BM ofta större och mer toxiska preparat används (Wesseling et al. 2001).

Flera BM återfinnes också utanför odlingarna, i yt-, grund- och dricksvatten; till och med kan gränsvärdena för dricksvatten överskridas (Törnquist et al. 2002; Kreuger et al. 2003; Malmö stad 2005). De flesta herbicider hamnar i vattenfaser medan svamp-och insektsmedel ofta finns i sediment; de är ej så vattenlösliga och har tendens att anrikas. I regnvatten – t ex i Skåne - har flera medel påvisats (Kreuger et al. 2003 och 2004).

I grundvatten hittas flera substanser, också 'gamla' medel som inte längre är godkända här, t ex 2,4,5-triklorfenoxiättiksyra (2,4,5-T) så sent som 1998 (Törnquist et al. 2002; Wivstad 2005). 2,4-D har hittats i bäckar och åar i Skåne och Östergötland så sent som 2003 (Kreuger et al. 2004).

Läckage från andra ytor än odlade - av fungiciden iprodion från golfbanor till omgivningen kan också ske (Strömkvist och Jarvis 2005). Dikarboximidmetaboliten 3,5-dikloranilin (3,5-DKA) har påvisats i kompost (Vanni et al. 2000).

Rester i livsmedel

De årliga monitoreringarna i Sverige och andra länder visar, att det är i färsk frukt och färska grönsaker som pesticidrester oftast hittas. I en studie av matportioner bekräftades att merparten rester fanns i färsk frukt och grönt, därefter i drycker och inga rester i mejeriprodukter (Fenske RA et al 2002). Animaliska födoämnen skulle

dock också kunna innehålla bekämpningsmedelsrester, eftersom BM används vid odling av foderväxter.

Vi importerar ca hälften av de färska grönsaker vi konsumerar och av frukt än mera. Livsmedel som transporteras eller lagras behandlas ofta med BM utöver vad som användes vid själva odlingen.

Vid Livsmedelsverkets stickprovskontroller av frukt och grönt hittas rester i ca 40-50% av proven (Andersson et al. 2002 och 2003; Andersson och Jansson 2005). Vanligen får man inte i sig mer än några % av ADI-värdena men det händer att akuta referensdoser överskrids för högkonsumenter, t ex m a p insekticida medel. Barn konsumerar mer livsmedel i relation till sin kroppsvikt än vuxna och kan bl a därigenom ses som en riskgrupp och det har hänt att akutreferensdosen överskridits (ex: monokrotofos i vindruvor).

Resthalter påvisas oftare i importerade produkter och i dessa sker också oftare ett överskridande av tillåten högsta halt, senaste åren i 5-6%, max 6,3%, av de prover Livsmedelsverket tagit. Rester har funnits i t ex broccoli, vindruvor, päron, paprika, "exotiska" frukter, i några potatisprodukter och i citrusfrukter. I citrus och bananer hittas dock sällan halter över gränsvärdena trots intensiv besprutning i odlingarna. Inhemska produkter har sällan (i 0,5-1%) resthalter över gränsvärdena. I spannmål påträffas rester i något lägre andel av tagna prover än i frukt och grönt. Rester av BM i livsmedel återfinns också vid andra europeiska länders provtagningar och svampmedel som iprodion och mankozeb hittas ofta. Bland de 10 vanligast påvisade fynden vid det svenska Livsmedelsverkets provtagningar av frukt och grönt återfinnes också flera fungicider, däribland iprodion, procymidon och vinklozolin samt t ex tolylfluamid, imazalil, thiabendazol och mankozeb m fl dithiokarbamater (Andersson et al. 2002 och 2003; Andersson och Jansson 2005). I cerealier förekommer bland de oftast noterade medlen glyfosat, tillväxtreglerare och insekticider.

Biologisk övervakning

Det behövs en tillfredsställande kontroll av hur pesticider sprids till miljö och befolkning. Biologiska övervakningsmetoder har visats vara överlägsna andra, t ex enkätbaserade, för klassificering av exponering för BM i befolkningen (MacIntosh et al. 2001; Arbuckle et al. 2004; Arbuckle och Ritter 2005). I Sverige och Skandinavien har biologisk övervakning av befolkningens exponering för idag använda BM inte tidigare tillämpats. Det finns metoder beskrivna för biologisk övervakning av både

'persistenta' och 'icke-persistenta' BM men detektionsgränserna är ibland för höga för att metoderna ska vara användbara för övervakning av en allmänbefolkning (Barr och Needham 2002). Ett exempel på detta är glyfosat, där en metod att bestämma låga halter av glyfosat i mänska har efterlysts av många, då ämnet blivit mycket spritt i världen och ofta påvisas i övervakningar av den yttre miljön. Nyligen presenterades emellertid en kanske utvecklingsbar metod för bestämning av glyfosat i urinen (J M Allan, personligt meddelande).

På senare år har man i ett antal länder kunnat bestämma resthalter av aktuellt använda BM i biologiska medier, främst urin (Maroni et al. 2000). Herbiciderna 2,4-D och MCPA har i flera studier återfunnits hos både yrkesexponerade och allmänbefolkning i bl a USA (Kutz et al. 1992; Hill et al. 1995; Aprea et al. 1997; Arbuckle et al. 2004; Arbuckle och Ritter 2005). En indirekt exponering - utöver den från dieten - har visats för 2,4-D, där t ex kontakt med kontaminerade ytor i lantbrukshem antogs ha betydelse för urinhalterna av medlet (Arbuckle et al. 2006). I en fransk pilotstudie återfanns olika pesticider i inomhusluft och inte minst på händerna hos både allmänhet och hos yrkesverkamma inom gröna näringen (Bouvier et al. 2005); tyvärr mättes inga exponeringsbiomarkörer.

I Tyskland finns en bakgrundsexponering för pyretroider, både hos barn och vuxna, men de som yrkesmässigt använder dessa insektsmedel inomhus har högre urinhalter (Heudorf och Angerer 2001a; Hardt och Angerer 2003). Också rester av organiska fosforföreningar (OPs) har påvisats där, hos barn i halter som låg vid eller över motsvarande ADI-värden (Heudorf och Angerer 2001b; Heudorf et al. 2004). Källa till exponering bedömdes dieten vara men hushållsdamm och insektsbekämpning inomhus var också tänkbara källor. I en dansk studie utgående från en skattning av dietärt intag och uppgifter från den danska övervakningen av pesticidrester i födoämnen 1996-2001 bedömdes dock att varken ADI- eller akutreferensdoser för OPs eller karbamater (som har gemensam toxikologisk verkningsmekanism) hade överskridits (Jensen et al. 2003). Undersökning av exponeringsbiomarkörer ingick dock inte i studien.

I Seattle, USA, har de flesta av undersökta barn metaboliter av OPs i urinen; förutom dieten hade föräldrarnas hemanvändning av BM i trädgården betydelse för halterna (Lu et al. 2001). Att sprutförare och deras barn hade högre halter av OPs i urinen än t ex stadsbarn är kanske förståeligt men att barn, som bodde på landsbygden och hade föräldrar som inte använde BM i yrket också hade det är mera

förvånande (Lu et al. 2000; Curl et al. 2003; Fenske et al. 2005). Urinhalterna hos många bedömdes överskrida motsvarande relevanta OP-referensvärden (Fenske et al. 2000). Speciellt intresse har ägnats klorpyrifos, en OP som ofta påvisas i cerealier och frukt i flera länder, också i Sverige. Metaboliter till den återfinnes i human urin (MacIntosh et al. 2001).

Endast ett fåtal metoder för fungicida medel har utvecklats och blott enstaka befolkningsstudier har presenterats - detta trots en betydande användning och trots att flera - dithiokarbamaterna, dikarboximiderna, prokloraz, tolylfluonid m. fl. - uppvisar allvarliga toxiska effekter experimentellt (Barr och Needham 2002; Sutiakova et al. 2005; Vinggaard et al. 2006).

De som intar ekologisk föda förväntas inte ha påvisbara eller ha mycket låga halter av BM i biologiska prover. Barn i Seattle som konsumerade ekologisk mat hade betydligt lägre halter av OPs i urinen än barn som intog 'konventionella' livsmedel (Curl et al. 2003; Lu et al. 2006).

I jämförelse med de länder där biologiska övervakningsmetoder för BM använts är situationen delvis en annan i Sverige. Klimatet och nedbrytningen av kemikalier i naturen är annorlunda, fördelningen av vilka grödor som odlas, vilka angrepp på grödorna som dominerar och vilka medel som används mest skiljer sig i vissa fall. En övervakning av den svenska befolkningens exponering för dagens BM är därför väl motiverad.

Syfte

Syftet med denna orienterande studie är att söka uppskatta den svenska (skånska) befolkningens exponering för BM genom att utveckla metodik för biologisk övervakning. I projektets förlängning vill man övervaka exponeringen för sådana medel i olika befolkningsgrupper och över tiden.

Metoder och försökspersoner

Försökspersoner och provtagning

Vi ville i första hand undersöka om exponeringsbiomarkörer för BM överhuvudtaget kunde påvisas i biologiska prov från en svensk befolkning. Genom sammanvägning av information från KEMI, Livsmedelsverket och Sveriges Lantbruksuniversitet och konsumtionsmönster, gjordes antaganden om vilka BM som eventuellt skulle kunna återfinnas i biologiska prover. I första hand fokuserade vi på herbicider och fungicider

som används i Sverige. Urvalet begränsades till sådana medel som vi bedömde att det fanns etablerade och tillräckligt känsliga metoder för. Från befolkningens perspektiv har dock all pesticidexponering betydelse och vi har inkluderat också medel som inte är tillåtna här. Vi valde att undersöka rester av herbiciderna MCPA, 2,4-D och 2,4,5-T (Figur 1). Dessa fenoxisyror var de som tillverkades och formulerades på BT-Kemi i Teckomatorp under 1970-talet. Två av dem, 2,4-D och 2,4,5-T, ingick också i preparaten Hormoslyr och Agent Orange. Vi valde också fungiciderna vinklozolin, iprodion och procymidon, som är dikarboximider (Figur 1).

Mot bakgrund av odlingsförhållandena i Skåne med relativt mycket användning av BM, var personer boende i denna del av landet lämpliga att studera. Vi valde att undersöka vuxna. Det är känt, att matvanorna i landet skiljer systematiskt mellan könen och i olika åldrar (Wallström et al. 2000). Vi ville inkludera medelålders kvinnor som är den grupp svenskar som konsumerar mest frukt och grönt.

Hundra kvinnor och män, som inte använde BM i yrket, rekryterades från olika arbetsplatser (ett kraftföretag, ett varuhus, en högstadieskola, en kommunal förvaltning, en sjukhusavdelning) i en medelstor skånsk stad (Tabell 1). Deltagarna undersöktes hösten 2004 (större konsumtion av inhemska grönsaker och frukt på hösten) respektive våren 2005 (större konsumtion av importerade produkter). De fyllde i en mycket kort enkät med uppgifter om bostadsort, yrke, hushållsanvändning av BM, rökvanor, fritidsintressen, läkemedelsanvändning, matvanor och födointaget under de sju dagarna före provsamlingen (cf. Persson och Becker 2002). Deras medianålder var 48 år (variationsvidd 23-64), männen var något äldre (medianålder 52,5 år) än kvinnorna (45 år). 17/98 personer var rökare och/eller snusare och 68/95 uppgav konsumtion av vin minst en dag den gångna veckan. Så många som 16/97 uppgav användning av BM i egen trädgård/koloni - dock inte aktuell vecka och inte av de BM vi studerar här. Det var 15/82 som uppgav trädgårdsarbete som hobby, 7/82 nämnde golf.

Av flera skäl är urinen ett lämpligt medium för biologisk övervakning, bl a genom enkel provtagning. Deltagarna i detta projekt samlade en hel dygnsmängd urin.

Undersökningarna godkändes av Regionala etikprövningsnämnden i Lund.

Kemiska analyser av biomarkörer för MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T, iprodion, vinklozolin, procymidon och klozolinat i urin

MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T. Flera metoder för analys av fenoxisyror i urin finns publicerade. Under år 2005 tillämpade vi en modifierad form av en metod som beskrivits av Olsson et al. (2004). MCPA, och även 2,4-D och 2,4,5-T bestämdes i urinproven. I analysen användes deuterium-märkt internstandard av MCPA. I metoden upprenas 6 ml urin med en fastfas kolonn (ENV+). Provupparbetningen skedde med en laboratorierobot. Analysen skedde därefter med vätskekromatografi kopplat till en tandem masspektrometer. Detektionsgränserna är för 2,4,5-T och MCPA 0,1 ng/ml och för 2,4-D 0,05 ng/ml. De resultat som här presenteras bygger på denna ursprungliga analys. En komplettering av metoden har sedan gjorts (se nedan under 'Pågående').

Iprodion, vinklozolin, procymidon, klozolinat. Isomerer av dikloranilin (DKA) isomerer har utvärderats som biomarkörer för dikarboximid-pesticider. 3,5-DKA är en markör för exponering för fungiciderna vinclozolin, procymidon, iprodion samt också för klozolinat. En metod finns publicerad men den är mycket komplicerad och visade sig vara olämplig för analys av många prover (Wittke et al. 2001). Vi har därför utvecklat en egen metod som vi validerat. I korthet: 1 ml urin hydrolyseras i 5 M NaOH och 100 C. Kol-13 märkt 3,4-DKA används som internstandard och tillsättes innan hydrolys. Proven extraheras med toluen. Analysen sker med vätskekromatografi kopplat till en tandem masspektrometer. Metoden har en detektionsgräns på 0.1 ng/ml urin. De resultat som här presenteras bygger på de först genomförda analyserna med denna metod. Se vidare nedan under 'Pågående'.

Resultat

Det fanns låga halter av de undersökta pesticiderna i urinproven (Tabell 2): MCPA påvisades över detektionsgränsen hos två personer, 2,4-D hos 77, 2,4,5-T hos 8 och 3,5-DKA preliminärt hos 79 personer. De densitetsjusterade värden ligger mycket nära de kreatininjusterade (ej i tabell). En viss korrelation finns mellan halterna av 2,4-D och 2,4,5-T ($r_s=0,27$; $p=0,006$) och antytt mellan 2,4,5-T och 3,5-DKA ($r_s=0,21$; $p=0,04$). I Tabell 3 och Figur 2 och 3 visas halterna av 2,4-D och 3,5-DKA i undergrupper av de undersökta. Båda exponeringsbiomarkörerna är litet högre på våren än på hösten och hos de ≥ 40 år jämfört de < 40 år. 2,4-D-halterna är också litet högre hos kvinnorna och hos de som inte bejakat att de väljer ekologiskt om det

finns. Av 7 med halt av 2,4,5-T (densitetsjusterat) hade 6 intagit 'exotisk' frukt i veckan mot 44/86 av övriga. Det var inga skillnader i halt av någon biomarkör mellan de som bejakade val av nyckelhålsmärkt och andra. Rök-, snus-, vin- eller ölvanor hade inte betydelse för halt av biomarkörer och inte heller om BM brukade användes i egen trädgård.

Diskussion

Klorerade fenoxysyror och dikarboximidmetaboliter påvisades i urinprov från allmänbefolkningen. Halterna var låga.

Det är anmärkningsvärt att 2,4-D fanns hos flera och att 2,4,5-T alls kunde återfinnas: 2,4,5-T är förbjudet i Sverige och EU sedan länge och produkter med 2,4-D som verksamt ämne har inte funnits registrerade i Sverige på många år. De högre halterna av 2,4-D i vår-prover kan tyda på exponering från importerade livsmedel. En annan möjlighet är att 2,4-D funnits med som kontaminant i foderkoncentrat (Wivstad 2005). Det är också möjligt att det funnits en inhemsk exponeringsväg: Såväl 2,4-D som 2,4,5-T har hittats i svenska vatten på senare år (Törnquist et al. 2002; Kreuger et al. 2004; Wivstad 2005).

Det noteras att halterna av 2,4-D var litet lägre bland dem som föredrog ekologiska produkter. Så bör det vara och också i andra sammanhang där biomarkörer studerats har konsumtion av ekologiska livsmedel visat lägre halter av pesticidrester (Curl et al. 2003; Lu et al. 2006).

Inte oväntat hade kvinnorna något högre värden av ett medel, 2,4-D (cf. Wallström et al. 2000). Personer ≥ 40 år hade också litet högre halter, vilket skulle kunna sammanhånga med åldersgruppens konsumtionsvanor (Wallström et al. 2000).

De klorerade fenoxysyrorna har detekterats i urinprov också i några andra befolkningsgrupper, både hos allmänhet och sprutförare (Kolmodin-Hedman 1983a and b; Hill et al. 1995; Arbuckle och Ritter 2005). Det är svårt att jämföra halter bl a p g a metodologiska skillnader men svenska sprutförarens halter mättes på 1980-talet i mg/L, medan halterna i dagens befolkning mätes i $\mu\text{g/L}$.

Tidigare är det visat att 2,4-D utsöndras väsentligen ometaboliserat efter peroralt intag men vid högre doser minskar den ometaboliserade andelen (Sauerhoff et al. 1977; Munro et al 1992). Halveringstiden för utsöndring i urinen efter intag per os var i genomsnitt 17,7 timmar för sex manliga fp var men, liksom i våra experiment, fanns

det interindividuella skillnader. Vi har genom experimenten (nedan) funnit att fenoxisyrorna troligen utsöndras konjugerade.

MCPA är fortfarande ett vanligt BM i Sverige. Det förvånar något att MCPA med samma detektionsgräns som 2,4,5-T påvisades mera sällan. En förklaring kan vara metodologisk; en hydroxylerad metabolit till MCPA finns sannolikt (nedan) och när den bestäms förväntas bilden förändras.

Om lågdos-långtids-exponering för fenoxisyrorna 2,4-D och MCPA via födan kan medföra skadliga effekter på sikt, speciellt tillsammans med alla andra liknande exponeringar, är inte känt. Stora engångsdoser kan vara fatala men yrkesexponerade har inte ansetts bli drabbade av påtagliga kroniska skador; 2,4-D har t ex inte visats vara genotoxiskt eller cancerogent i sig (Munro et al. 1992; Bradberry et al. 2004). Riskbilden för fenoxisyrorna 2,4-D och 2,4,5-T tillsammans, speciellt när kontaminerade av dioxiner, visar dock på skadliga effekter (Littorin et al. 1994; IARC 1997; Kogevinas et al. 1997).

Exponeringen för de medel som resulterar i utsöndring av 3,5-DKA verkar vara utbredd; metaboliten finns hos de flesta. En viss variation med årstid och ålder på samma sätt som för 2,4-D noteras. Källan kan vara importerade livsmedel. Fynden ska analyseras vidare (nedan). Ingen annan studie finns för jämförelse.

3,5-DKA speglar hela gruppen dikarboximider, där vinklozolin är det mest toxiska och mest ifrågasatta ämnet. 1996 förbjöds vinklozolin i Sverige p g a sina toxiska egenskaper och höga resthalter hade påvisats i jordgubbar. Alltjämt hittas vinklozolin – och procymidon och iprodion - i mat; dikarboximider är bland de tio oftast påvisade resterna i frukt, bär och grönsaker som finns på den svenska marknaden - dock inte i inhemska livsmedel (Andersson et al. 2002 och 2003; Andersson och Jansson 2005). Liksom flera andra fungicider, tillhör dikarboximiderna de som har hormonstörande effekter (WHO 1988; Kelce et al. 1998; Nellemann et al. 2003; Vinggaard et al. 2006). Dikloranilinerna, särskilt 3,5-isomeren är också njurtoxisk (på råtta; Lo et al. 1990). Vinklozolin och procymidon är antiandrogena och deras effekter är troligen additiva *in vitro* och *in vivo* (Gray et al. 2001; Nellemann et al. 2003; Svechnikov et al. 2005). Honmöss kan viriliserar och råtthannars reproduktiva organ skadas. När honråttor får dagliga relativt höga doser av vinklozolin föder de hanungar som blir sterila och en alarmerande studie har nu visat att om honan i stället får vinklozolin under den tidsperiod när gonaderna könsdifferentieras, så får hanungarna sämre spermier och ökad incidens av infertilitet (Anway et al. 2005). Effekterna ärvs i

fyra generationer. Råtthannarna fick också en förändrad DNA-metylering som kanske kan antyda en epigenetisk mekanism. Djurstudierna inger oro att människans reproduktiva funktioner kan skadas av dikarboximid-gruppen; för vinklozolin är underlaget för bedömning särskilt väl underbyggt.

En påfallande stor andel av deltagarna i vår studie sa sig föredra ekologiska produkter. Här kan selektionsfaktorer spela roll: Deltagandet var frivilligt och sannolikt var de med intresse för miljöfrågor, kostvanor och ekologisk livsstil mer beredda att delta. Man bör bli därför vara försiktig med att dra slutsatser om hur exponeringen för BM ser ut i hela befolkningen. Liknande inställning har dock setts i konsumentvaneundersökningar: 2000-2002 och 2004 instämde 12-13% helt och 46-51% helt eller delvis med påståendet att "Jag väljer ekologiska livsmedel så långt det är möjligt" (Konsumentverket 2005). Fler kvinnor än män instämde och åldersgruppen 46-70 år hade störst konsumentintresse i ekologiska frågor medan de som var 26-45 år hade lägst intresse. Av de undersökta uppgav dock bara en av tio att de handlade ekologiskt i stort sett var gång. I en tidigare undersökning 1998 var en majoritet av tillfrågade positivt inställda till att välja ekologiskt och endast några få procent var negativa. En annan bild förmedlas i en enkät till befolkningen i Landskrona år 2004, där bara 3% svarade att de föredrog ekologiska produkter (Landskrona kommun 2004).

Vår undersökning visar på en lågdosexponering för undersökta pesticider i svensk allmänbefolkning. Sannolikt kan exponeringsbiomarkörer för andra 'icke-persistenta' aktuellt använda BM också påvisas i befolkningen. Potentiella 'riskgrupper' finns dock och kan vara personer som av något skäl har en högre exponering än andra: vegetarianer, andra med speciella matvanor, personer som i hemmet, på fritiden eller i yrket använder BM, eller har en annan indirekt exponering, samt barn. Utanför Sverige i länder med kemikalieintensivt jordbruk är landsbyggsbefolkning i allmänhet särskilt utsatt (Lu et al. 2000; Wesseling et al. 2001; Fenske et al. 2005). Andra riskgrupper är personer som bär på anlag som medför en särskild känslighet, t ex egenskaper som innebär en sämre förmåga att avgifta främmande ämnen som pesticider (Eaton 2000; Furlong et al. 2000 och 2006; Lee et al. 2003). Sådana egenskaper kan också medföra associerade hälsoeffekter (Liu et al. 2006; Furlong et al. 2006). Om sådana faktorer kan spela roll för halterna i allmänbefolkningen (i Sverige) är oklart.

Det finns anledning undersöka fler ur den allmänna befolkningen för att bättre spegla exponeringen för alla. Det finns även anledning inkludera ytterligare BM för biologisk övervakning, speciellt avseende 'gamla' och nya fungicider. Det är också angeläget att i preventivt syfte spåra källor till exponering inom och utom landet. Det är dock svårt att bedöma de eventuella effekterna av 'kronisk' eller ofta upprepade lågdosexponering för många BM och möjliga samverkans effekter med andra kemikalier i vår omgivning. Mot bakgrund av pesticidernas kända verkningar från yrkesexponerade grupper och från experimentella studier finns dock farhågor om påverkan på nervsystem, hormonsystem, fortplantning och tumörsjuklighet (WHO 1988; Littorin et al. 1993; Whyatt et al. 2003; Garry 2004; Cory-Slechta 2005; Cory-Slechta et al. 2005 ; Nordby et al. 2005; Shafer et al. 2005; Colborn 2006).

Pågående arbete

Insamlandet av dygns mängder urin från befolkningen innebär vissa praktiska svårigheter. Vi önskade därför undersöka möjligheten att i fortsättningen använda 'spot samples' för biologisk övervakning. Som enstaka prov vore morgonurinprov att föredra. Av fyra provtagningstillfällen under dygnet är morgonurinprov det som bäst speglar dagsmedelvärdet för metaboliter av bl. a. OPs, åtminstone hos små barn (Kissel et al. 2005). För att kunna bedöma hur enstaka urinprov ska tas och tolkas, krävs kännedom om utvalda ämnens utsöndringsförlopp. Därför samt för att validera våra nya kemiska analysmetoder genomfördes följande experiment.

Experiment

Experiment 1. Vi har under 2005 genomfört en experimentell exponering av två frivilliga försökspersoner för MCPA, 2,4-D samt 2,4,5-T och resultaten från de första analyserna av 2,4-D och 2,4,5-T visas i Tabell 4 och Figur 4-7. Urinprov samlades under 72h efter exponeringen. Studien har preliminärt visat, att några fenoxisyror troligen utsöndras konjugerade och att det finns individuella skillnader i utsöndringen. Preliminära toxikokinetiska data finns, men de ska kompletteras då samtliga prov har omanalyserats med en modifierad metod. I den nya metoden har urinproven genomgått en syrahydrolys före provupparbetningen. En internstandard för 2,4-D har även inkluderats. Den nya metoden inkluderar också en hydroxylerad metabolit av MCPA. Denna metabolit har identifierats i djurförsök (van Ravenzwaay et al. 2004) och preliminära resultat tyder på att den även finns hos människa.

Experiment 2. Under 2006 har vi också validerat vår nya metod för biomarkören 3,5-DKA genom en experimentell exponering av två frivilliga försökspersoner för iprodion, procymidon och vinklozolin. Urinprov insamlades under 120h efter exponeringarna och urinproven har analyserats men dessa resultat är ännu preliminära (Tabell 5 och Figur 8-9). De har nu omanalyserats efter derivatisering av organfasen med pentafluoropropionsyraanhydrid, som synes ge betydligt bättre utbyte av given dos. Samtidigt har vi också bestämt halten av 3,4-DKA som är en markör för herbiciderna diuron, linuron, neburon samt propanil (Wittke et al. 2001). Sammanställning av dessa analysresultat pågår.

Befolkningsundersökningen

Utifrån våra experiment har vi ansett att morgonurinprov kan användas. En förnyad insamling av urinprover från vegetarianer och invandrare med annan matkultur än traditionell svensk pågår och 86 prover har hittills insamlats. Dessutom har en fördjupad enkät besvarats av dessa deltagare. Samtliga befolkningsprover omanalyseras nu också med de nya metoderna för herbiciderna och fungiciderna såsom beskrivs under 'Experiment' och där angivna metaboliter bestäms. Dessutom inkluderas en markör för exponering av pyretroider (Heudorf och Angerer 2001a). Ytterligare befolkningsprover och enkäter samlas in.

Tack till:

Åsa Amilon, som medverkat i analysarbetet.

Eva Assarsson, som bidragit väsentligt till insamlingen av urinprover och enkäter.

Elisabet Wirfält, som bidragit med synpunkter på kostrelaterade enkätfrågor.

Region Skåne.

Naturvårdsverkets Hälsorelaterade Miljöövervakningsprogram

(överenskommelsennummer 215 04 14), som finansierat undersökningen.

Referenser

- Andersson A, Jansson A, Kuusk A-K. The Swedish monitoring of pesticide residues in food of plant origin: 2001. Rapport nr 15, 2002. Livsmedelsverket, Uppsala.
- Andersson A, Jansson A, Eskhult GA. The Swedish monitoring of pesticide residues in food of plant origin: 2002. Rapport nr 12, 2003. Livsmedelsverket, Uppsala.
- Andersson A, Jansson A. The Swedish monitoring of pesticide residues in food of plant origin: 2004. Rapport nr 17, 2005. Livsmedelsverket, Uppsala.
- Anway MD et al. Science 2005;308:466-9.
- Arbuckle TE et al. Epidemiology 2004;15:187-94.
- Arbuckle TE, Ritter L. J Toxicol Environ Health A 2005;68:1359-70.
- Arbuckle TE et al. J Exp Science Environ Epidemiol 2006;16:98-104
- Aprea et al. J Anal Toxicol 1997;21:262-7;
- Barr DB, Needham LL. J Chromtogr B 2000;778:5-29.
- Bouvier G et al. Sci Total Environ 2005 Sep 19; [Epub ahead of print]
- Bradberry SM et al. Toxicol Rev 2004;23:65-73.
- Colborn T. Environ Health Perspect 2006;114:10-7.
- Cory-Slechta DA. Neurotoxicology 2005;491-510.
- Cory-Slechta DA et al. Environ Health Perspect 2005;113:1263-70.
- Curl CL et al. Environ Health Perspect 2003;111:377-82.
- Eaton DL. Neurotoxicology 2000;21:101-112.
- Fenske RA et al. Environ Health Perspect 2000;108:515-20.
- Fenske RA et al. J Expo Anal Environ Epidemiol 2002;12:21-8.
- Fenske RA et al. Environ Health Perspect 2005;113:1651-7.
- Furlong CE et al. Neurotoxicology 2000;21:91-100.
- Furlong CE et al. Pharmacogenetics & Genomics 2006;16:183-90.
- Garry VF. Toxicol Appl Pharmacol 2004;198:152-63.
- Gray LE et al. Hum Reprod Update 2001;7:248-64.
- Hardt J, Angerer J. Int Arch Occup Environ Health 2003;76:492-8.
- Heudorf U, Angerer J. Environ Health Perspect 2001a;109:213-7.
- Heudorf U och Angerer J. Environ Res 2001b;86:80-7.
- Heudorf U et al. Int Arch Occup Environ Health 2004;77:67-72

- Hill RH et al. Environ Res 1995;71:99-108.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. Vol. 69. IARC, Lyon, 1997.
- Jensen AF et al. Food Addit Contam 2003;20:776-85.
- Jordbruksverket, 2002. Förslag till handlingsprogram för användningen av bekämpningsmedel i jordbruket och trädgårdsnäringen till år 2006. Rapport 2002:7, Jordbruksverket och Kemikalieinspektionen.
- Kemikalieinspektionen. Försålda kvantiteter av bekämpningsmedel 2004. Sveriges Officiella Statistik, 2005. Kemikalieinspektionen, Solna.
- Kelce WR et al. Reprod Fertil Dev 1998;10:105-11.
- Kissel JC et al. J Expo Anal Environ Epidemiol 2005;15:164-71.
- Kogevinas M et al. Am J Epidemiol 1997;145:1061-75.
- Kolmodin-Hedman B et al. Arch Toxicol 1983a;54:257-65.
- Kolmodin-Hedman B et al. Arch Toxicol 1983b;54:267-73.
- Konsumentverket. Konsumentverkets arbete att främja konsumtionen av ekologiska livsmedel – en utvärdering av ett regeringsuppdrag. PM 2005:7. ISBN 91-7398-891-x.
- Kreuger J, Holmberg H, Kylin H, Ulén B. Bekämpningsmedel i vatten från typområden, åar och i nederbörd under 2002. Ekohydrologi 77, 2003., samt rapport 2003:12, Institutionen för markvetenskap, Avdelningen för vattenvårdslära, Institutionen för miljöanalys, SLU, Uppsala.
- Kreuger J, Törnquist M, Kylin K. Bekämpningsmedel i vatten och sediment från typområden och åar samt i nederbörd under 2003. Ekohydrologi 81, Institutionen för markvetenskap, Avdelningen för vattenvårdslära, 2004., samt Rapport 2004:18, Institutionen för miljöanalys, SLU, Uppsala.
- Kutz et al. J Toxicol Environ Health 1992;37:277-91.
- Landskrona kommun. Miljörelaterad hälsoenkät. Rapport 2004:8.
- Lee BW et al. J Occup Environ Med 2003;45:118-22.
- Liu YJ et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Rev 2006;15:659-66.
- Littorin M, Attewell R, Skerfving S, Horstmann V, Möller T. Mortality and tumour morbidity among Swedish market gardeners and orchardists. Int Arch Occup Environ Health 1993;65:163-9.
- Littorin M, Hansson M, Rappe C, Kogevinas M. Dioxins in blood from Swedish phenoxy herbicide workers. Lancet 1994;344:611-2. Letter.
- Lo HH et al. Toxicology 1990;63:215-31.
- Lu C et al. Environ Res 2000;84:290-302.

- Lu C et al. *Environ Health Perspect* 2001;109:299-303.
- Lu C et al. *Environ Health Perspect* 2006;114:260-3
- MacIntosh DL et al. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001;11:279-85.
- Malmö stad. Miljöredovisning för Malmö stad 2004. Rapport 2005.
- Maroni M, Colosio C, Ferioli A, Fait A. Biological monitoring of pesticide exposure: a review. Introduction. *Toxicology* 2000;143:1-118.
- Munro IC et al. *J Am Coll Toxicol* 1992;11:559-664.
- Nellemann C et al. *Toxicol Sci* 2003;71:251-62.
- Nordby K-C, Andersen A, Irgens LM, Kristensen P. Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in famers' families. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:89-96.
- Olsson AO, Baker SE, Nguyen JV, Romanoff LC, Udunka S, Walker RD, Flemmen KL, Barr DB. A Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Multiresidue Method for Quantification of Specific Metabolites of Organophosphorus Pesticides, Synthetic Pyrethroids, Selected Herbicides, and DEET in Human Urine. *Anal Chem* 2004;76:2453-2461.
- Persson S och Becker W. Validitet av ett nordiskt konsumtionsfrekvensformulär för potatis, grönsaker, frukt och bär. Livsmedelsverket. Rapport 19 2002.
- Sauerhoff MW et al. *Toxicology* 1977;8:3-11.
- Shafer TJ et al. *Environ Health Perspect* 2005;113:123-36.
- Strömkvist J, Jarvis N. Sorption, degradation and leaching of the fungicide iprodione in a golf green under Scandinavian conditions: measurements, modelling and risk assessment. *Pest Manag Sci* 2005;61: 1168-78.
- Sutiakova I et al. *Ecotoxicol Environ Saf* 2005 June 4; [Epub ahead of print]
- Svechnikov K et al. *J Endocrinol* 2005;187(1):117-24).
- Törnquist M, Kreuger J, Ulén B. Förekomst av bekämpningsmedel i svenska vatten 1985-2001. Sammanställning av en databas. Resultat från monitoring och riktad provtagning i yt-, grund- och dricksvatten. 2002. Avdelningen för vattenvårdslära, SLU, Uppsala.
- van Ravenzwaay B, Pigott G, Leibold E. Absorption, distribution, metabolism and excretion of 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA) in rats. *Food Chem Toxicol* 2004;42:115–125.
- Vanni A et al. *Chemosphere* 2000;41:453-8.
- Vinggaard AM et al. *Int J Androl* 2006;29:186-92.

Wallström P, Wirfält E, Janzon L, Mattisson I, Elmståhl S, Johansson U, Berglund G. Fruit and vegetable consumption in relation to risk factors for cancer: a report from the Malmö Diet and Cancer study. *Publ Health Nutr* 2000;3:263-71.

Wesseling C et al. Hazardous pesticides in Central America. *Int J Occup Environ Health* 2001;7:287-94.

WHO. *Environ Health Crit* 78. World Health Organization, Geneva, 1988.

Wittke K, H. Hajimiragha, L. Dunemann, J. Begerow. Determination of dichloroanilines in human urine by GC–MS, GC–MS–MS, and GC–ECD as markers of low-level pesticide exposure. *J. of Chrom. B*, 755 (2001) 215–228.

Whyatt RM et al. *Environ Health Perspect* 2003;111:749-56.

Wittke K, Hajimiragha H, Dunemann L, Begerow J. Determination of dichloroanilines in human urine by GC–MS, GC–MS–MS, and GC–ECD as markers of low-level pesticide exposure. *J of Chrom B* 2001;755:215–228.

Wivstad M. Kemiska bekämpningsmedel i svenskt jordbruk – användning och risker för miljö och hälsa. Rapport 2005. Centrum för uthålligt lantbruk, SLU, Uppsala.

Tabell 1. Undergrupper (%)

Urin insamlad på våren	5
Kvinnor	57
Ålder ≥ 40 år	65
Föredrar ekologiskt	45

Tabell 2. Halter av bekämpningsmedelsrester i urinen från 100 svenskar (ng/ml)

	<u>Medel</u>	<u>Median</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>	<u>5%</u>	<u>95%</u>
2,4-D	0,17	0,10	<0,05	3,0	<0,05	0,43
2,4-D, d.j. ¹	0,20	0,09	<0,05	4,3	<0,05	0,61
2,4,5-T	<0,1	<0,1	<0,1	0,37	<0,1	0,11
2,4,5-T, d.j.	<0,1	<0,1	<0,1	0,3	<0,1	0,12
MCPA	<0,1	<0,1	<0,1	0,14	<0,1	<0,1
MCPA, d.j.	<0,1	<0,1	<0,1	0,15	<0,1	0,09
3,5-dka	1,9	0,83	<0,1	18	0,25	8,4
3,5-dka, d.j.	1,9	1,0	<0,1	22	<0,1	6,8

¹d.j.=densitetsjusterat

Tabell 3. Densitetsjuserade halter av 2,4-D och 3,5-DKA i undergrupper av 100 svenskar (ng/ml).

	Medel	Median	Min	Max	5%	95%
<u>2,4-D</u>						
Säsong						
Höst	0,08	0,06	<0,05	0,30	<0,05	0,24
Vår	0,29	0,14	<0,05	4,3	<0,05	1,0
Kön						
Man	0,10	0,09	<0,05	0,33	<0,05	0,29
Kvinna	0,26	0,11	<0,05	4,3	<0,05	1,0
Ålder						
<40 år	0,10	0,07	<0,05	0,44	<0,05	0,38
≥40 år	0,24	0,10	<0,05	4,3	<0,05	0,95
Krav						
Ja	0,13	0,07	<0,05	1,0	<0,05	0,54
Nej	0,25	0,10	<0,05	4,3	<0,05	0,87
<u>3,5-DKA</u>						
Säsong						
Höst	1,9	0,80	<0,1	22	<0,1	8,4
Vår	1,8	1,2	<0,1	7,7	<0,1	6,7
Kön						
Man	2,1	0,91	<0,1	22	<0,1	8,9
Kvinna	1,8	1,0	<0,1	7,7	<0,1	6,8
Ålder						
<40 år	1,3	0,72	<0,1	7,1	<0,1	6,8
≥40 år	2,2	1,1	<0,1	22	<0,1	7,5
Krav						
Ja	1,9	1,0	<0,1	22	<0,1	6,5
Nej	1,9	1,0	<0,1	9,2	<0,1	7,1

Tabell 4. Tabell 5. Utsöndringsmönster för 2,4-D och 2,4,5-T efter peroral engångdos av 200 µg.

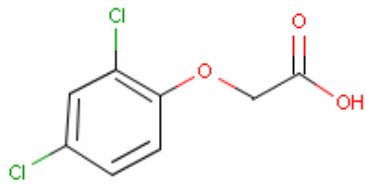
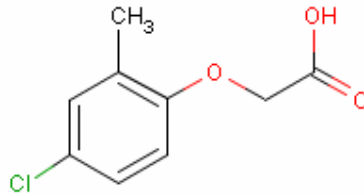
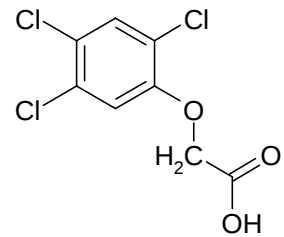
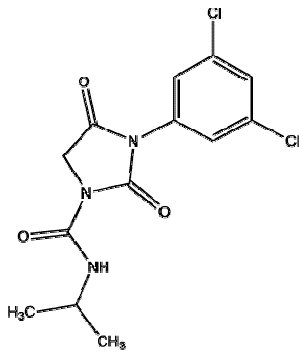
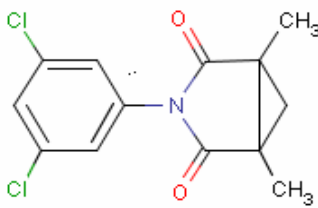
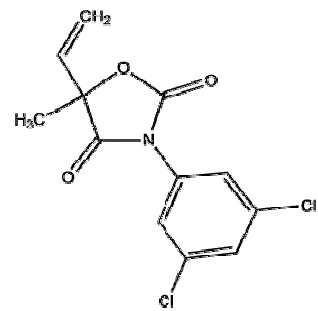
	T½ urinhalt, d.j. ¹ (h)	Tidsområde (h)	Utsöndrad dos (µg) (%)	
<u>2,4-D</u>				
Man	13	0-70	142	71
Kvinna	9	0-70	162	81
<u>2,4,5-T</u>				
Man	15	0-70	132	66
Kvinna	12	0-70	186	93

¹d.j.=densitetsjusterat

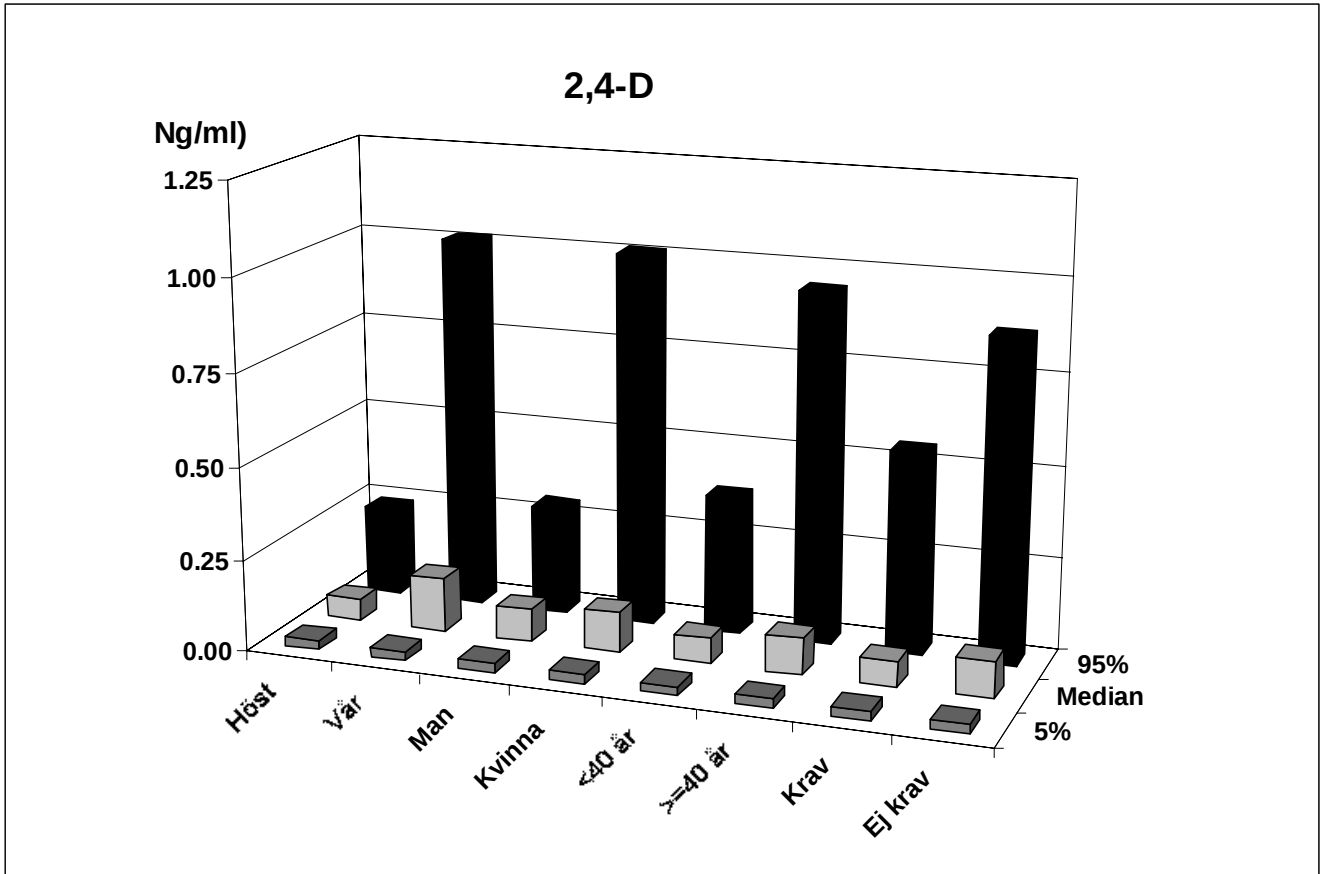
Tabell 5. Utsöndringsmönster för vinklozolin efter peroral engångdos av 200 µg.

	<u>T_{1/2} urinhalt d.j.¹ (h)</u>	<u>Tidsområde (h)</u>	<u>Utsöndrad dos (µg) (%)</u>	
Man	7	0-22	54	27
	23	22-70		
Kvinna	7	0-24	56	28
	26	24-70		

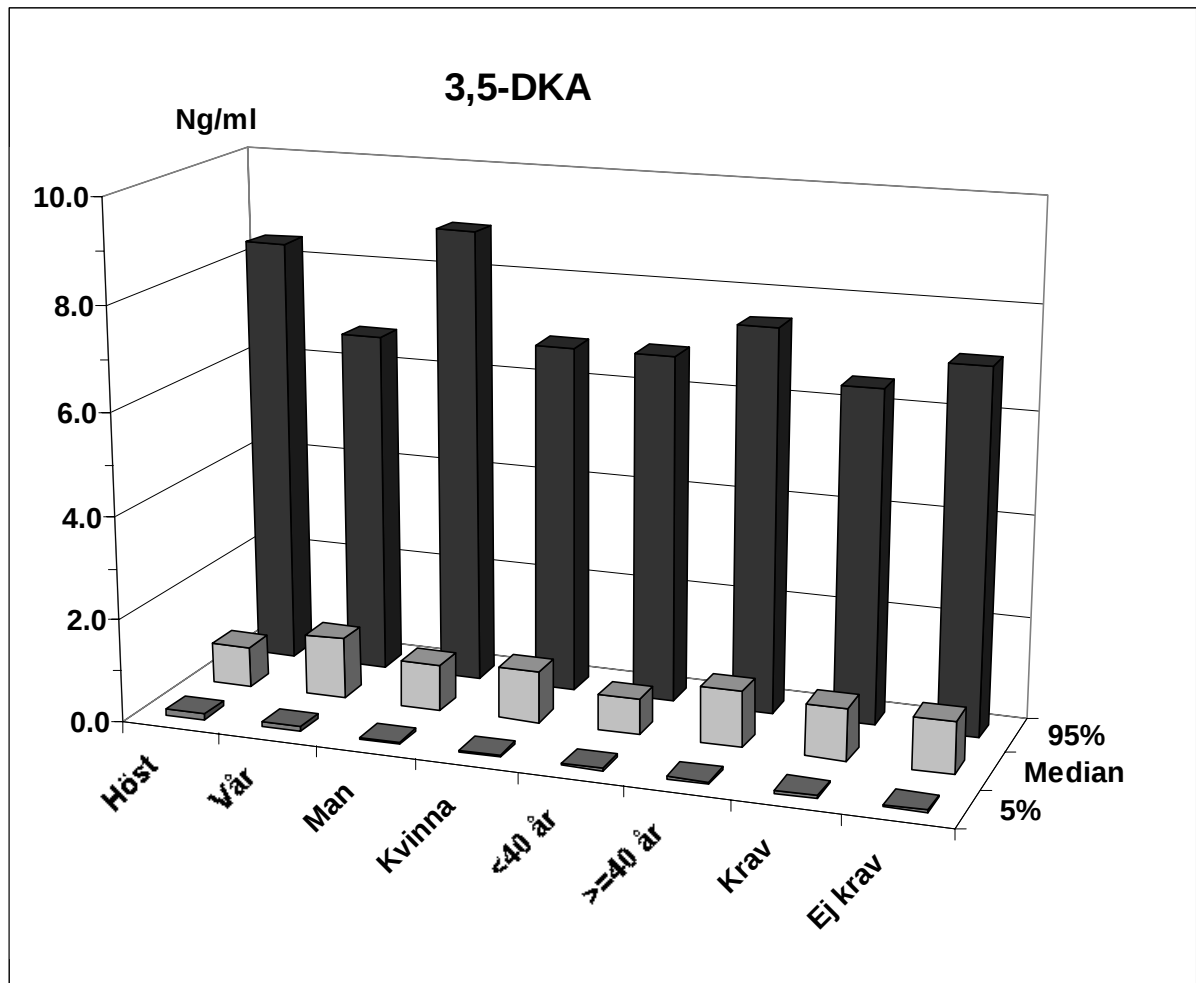
¹ d.j.=densitetsjusterat

**2,4-D****MCPA****2,4,5-T****Iprodion****Procymidon****Vinklozolin**

Figur 1. Strukturformler för 2,4-diklorfenoxyyättiksyra (2,4-D), 4-klor-2-metylfenoxyyättiksyra (MCPA), 2,4,5-triklorfenoxyyättiksyra (2,4,5-T), iprodion, procymidon och vinklozolin.

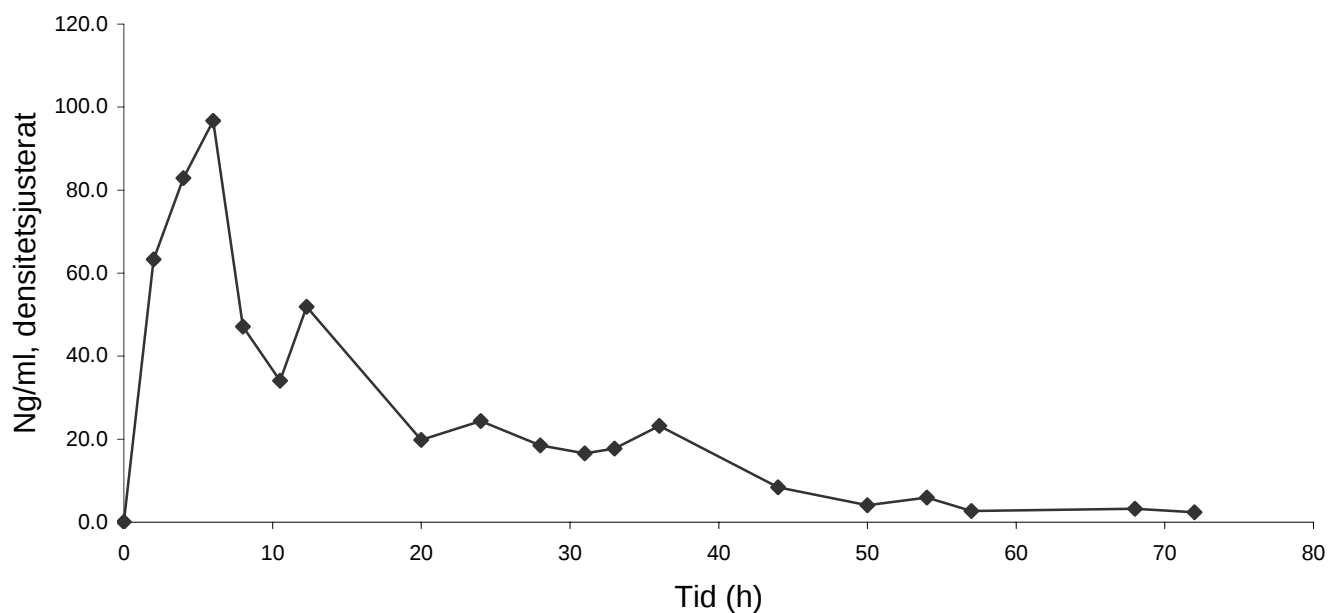


Figur 2. Halter av 2,4-D i urinen (densitetsjusterade värden) i undergrupper av 100 svenskar.

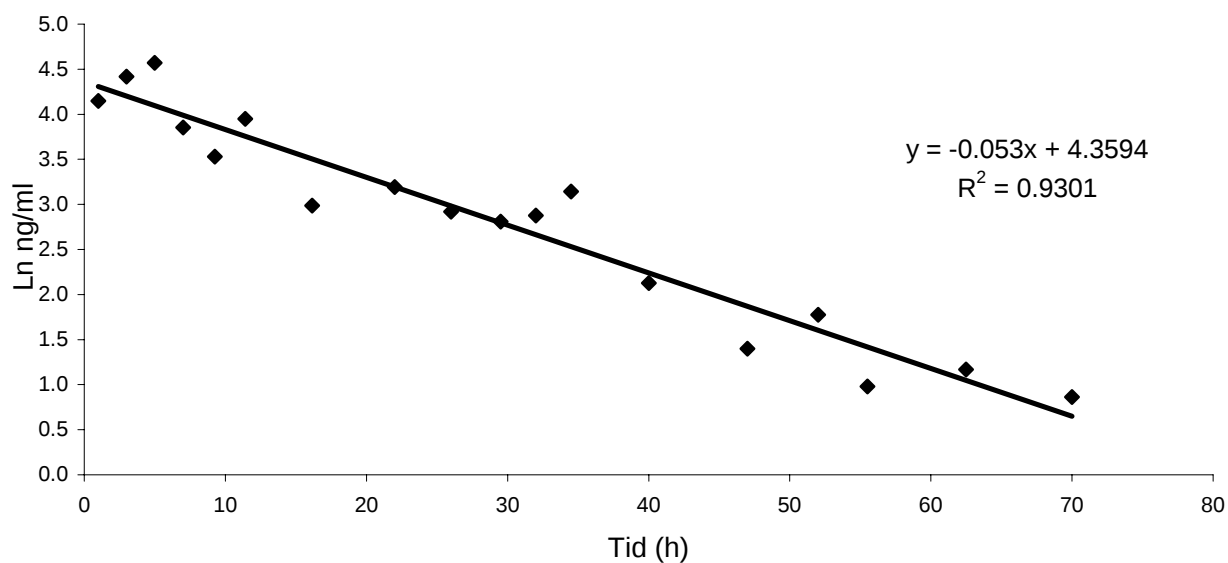


Figur 3. Halter av 3,5-DKA i urinen (densitetsjusterade värden) i undergrupper av 100 svenskar.

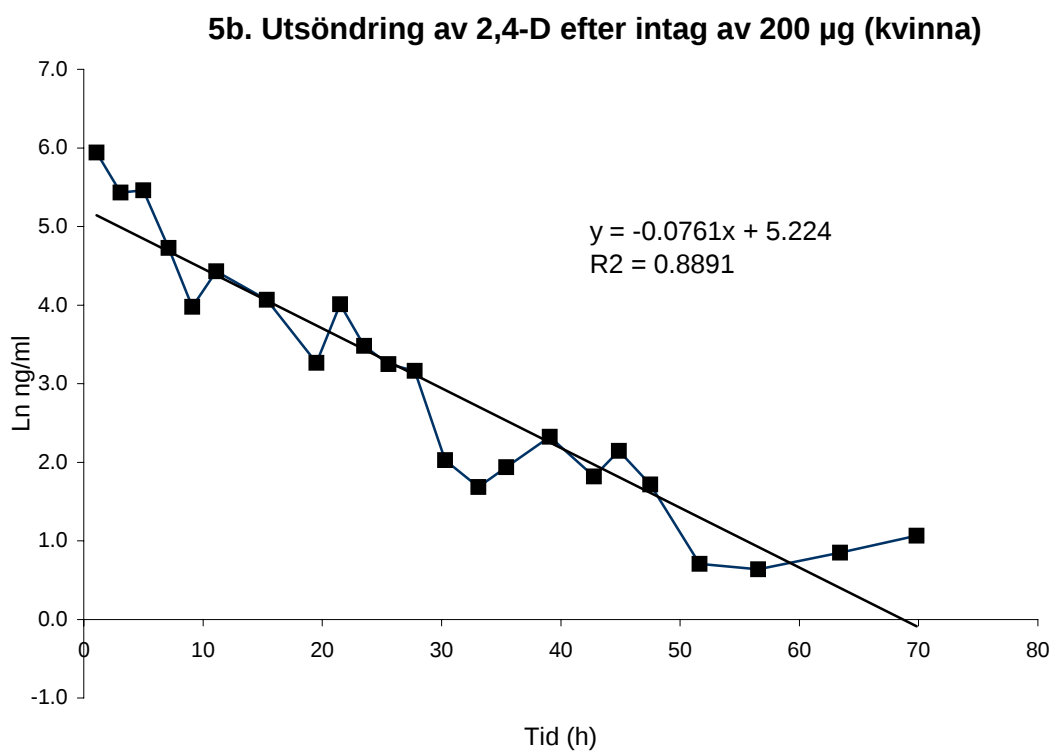
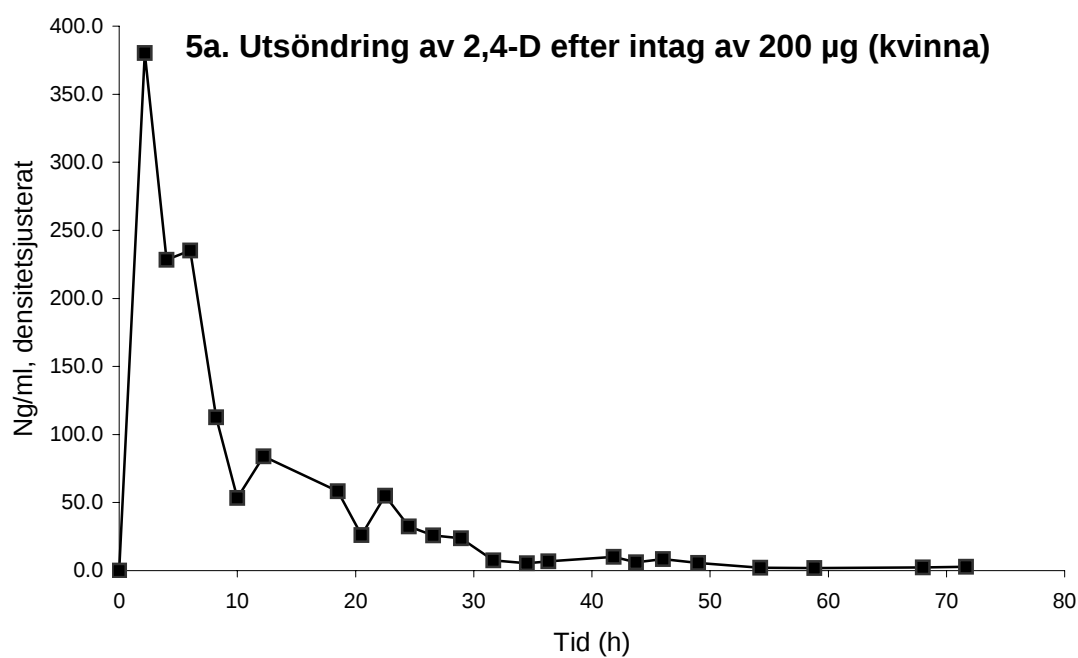
4a. Utsöndring av 2,4-D efter intag av 200 µg (man)



4b. Utsöndring av 2,4-D efter intag av 200 µg (man)

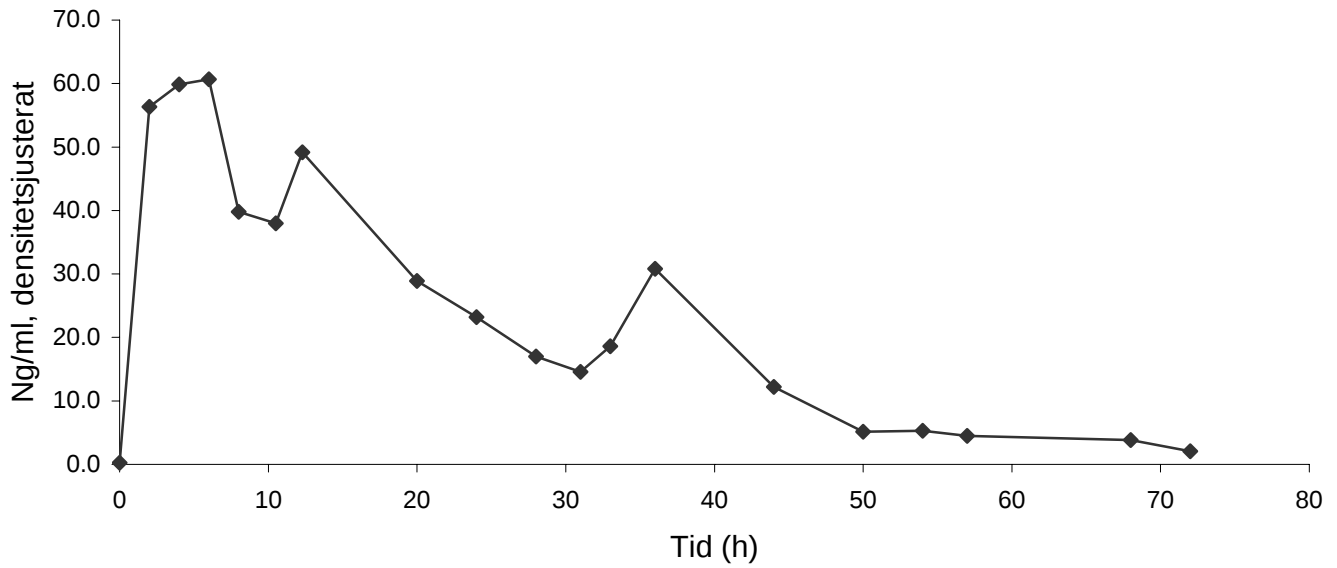


Figur 4. Utsöndring hos manlig försöksperson av 2,4-diklorfenoxyättiksyra (2,4-D) efter peroralt intag av 200 µg.

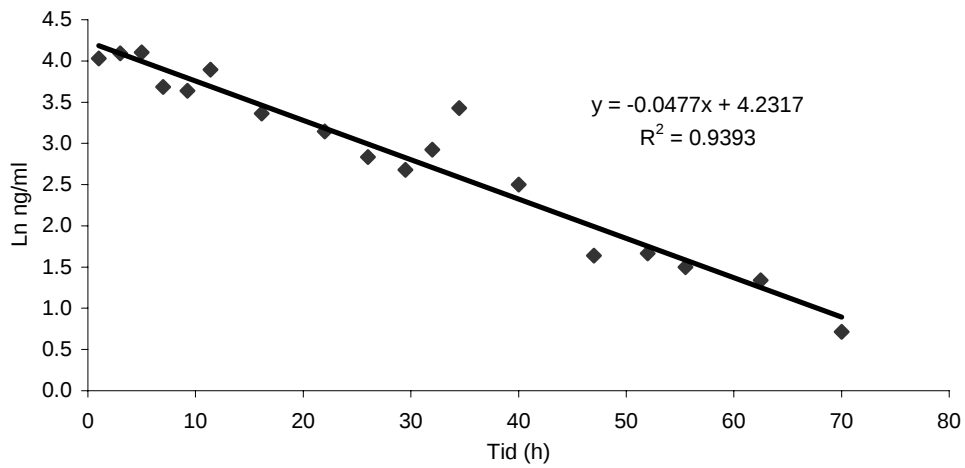


Figur 5. Utsöndring hos kvinnlig försöksperson av 2,4-diklorfenoxyättiksyra (2,4-D) efter peroralt intag av 200 µg.

6a. Utsöndring av 2,4,5-T efter intag av 200 µg (man)

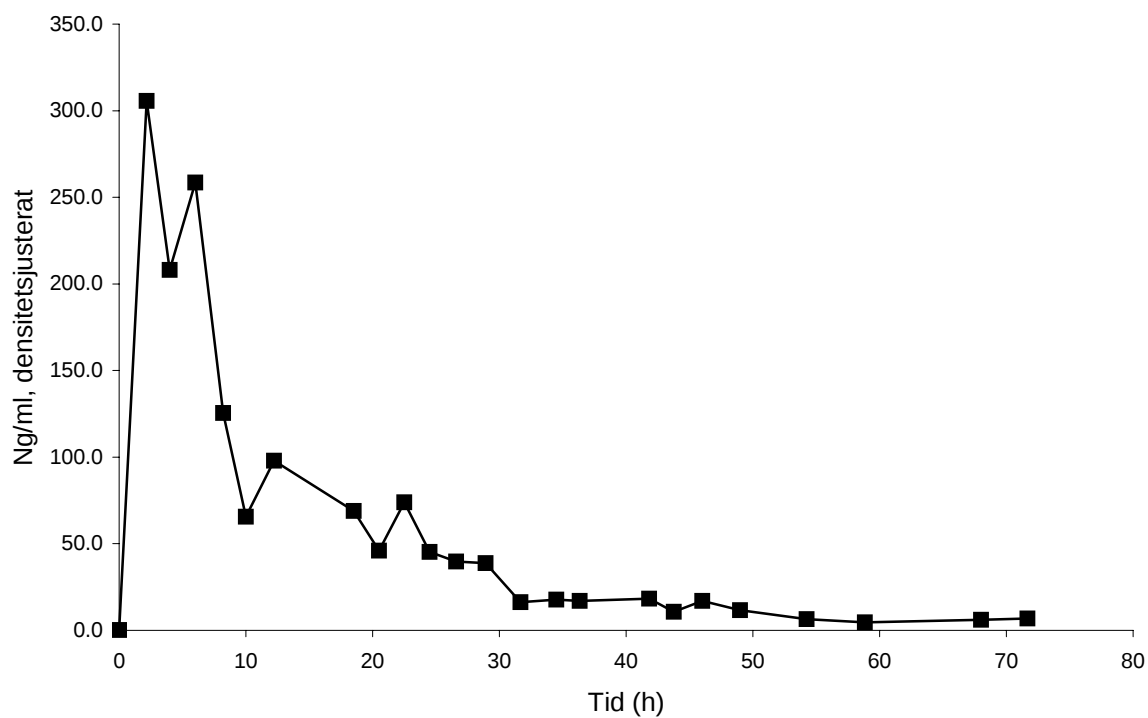


6b. Utsöndring av 2,4,5-T efter intag av 200 µg (man)

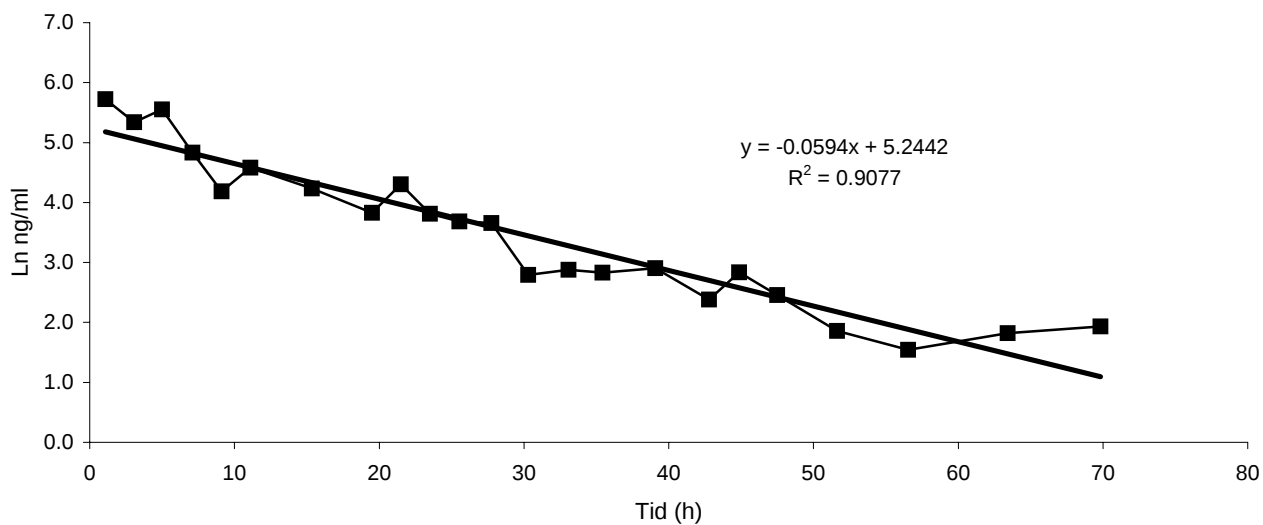


Figur 6. Utsöndring hos manlig försöksperson av 2,4,5-triklorfenoxyättiksyra (2,4,5-T) efter peroralt intag av 200 µg.

7a. Utsöndring av 2,4,5-T efter intag av 200 µg (kvinna)

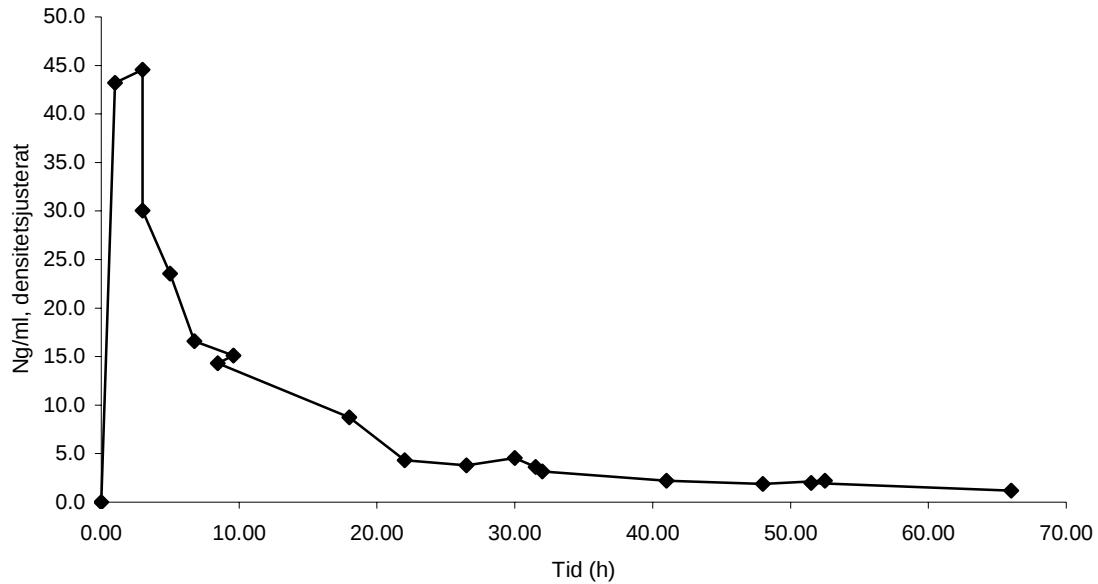


7b. Utsöndring av 2,4,5-T efter intag av 200 µg (kvinna)

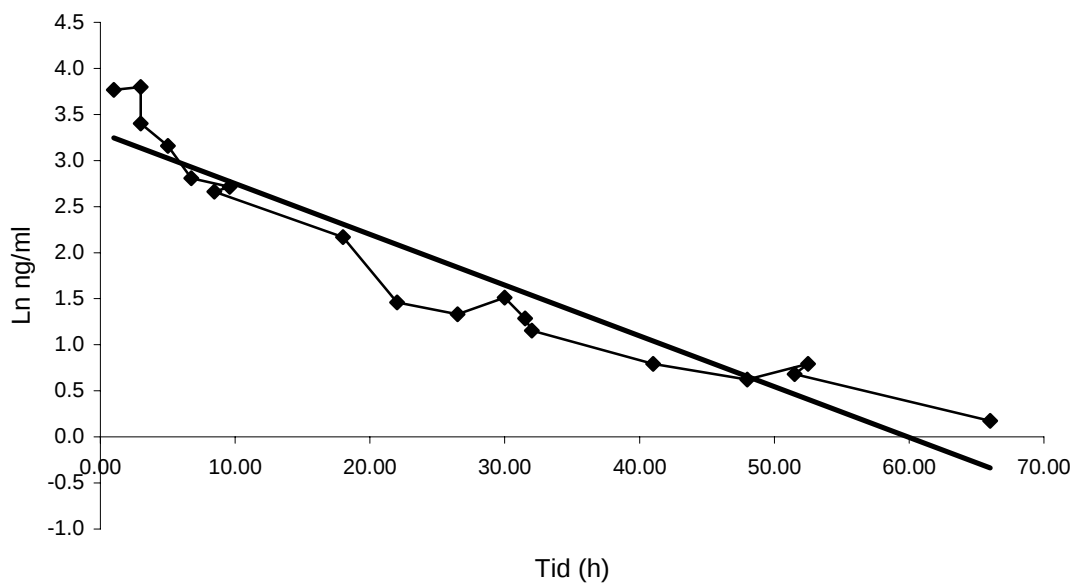


Figur 7. Utsöndring hos kvinnlig försöksperson av 2,4,5-triklorfenoxyättiksyra (2,4,5-T) efter peroralt intag av 200 µg.

**8a. Utsöndring av 3,5-DKA efter intag av 200 µg
vinklozolin (man)**

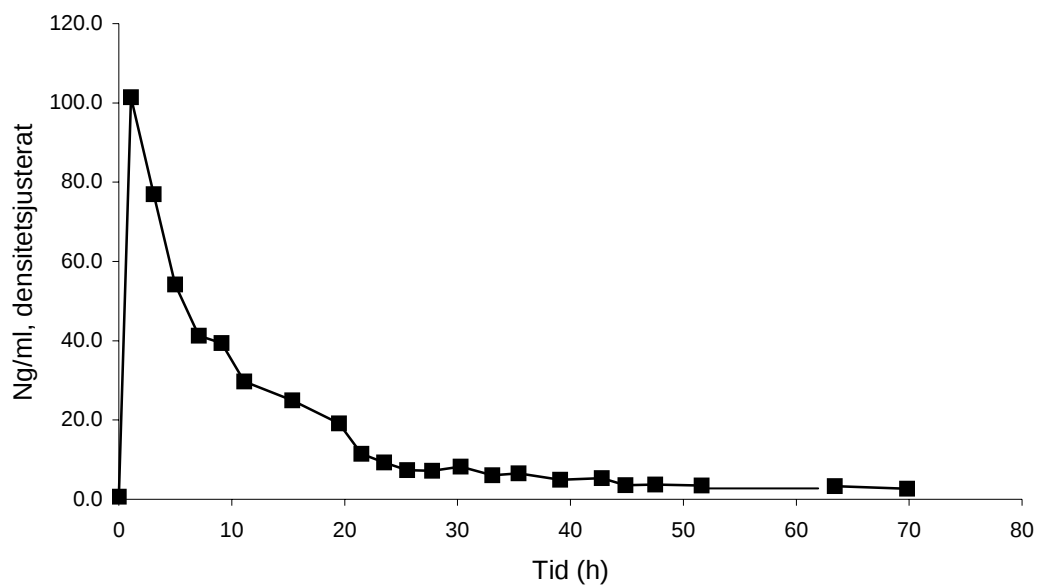


**8b. Utsöndring av 3,5-DKA efter intag av 200 µg
vinklozolin (man)**

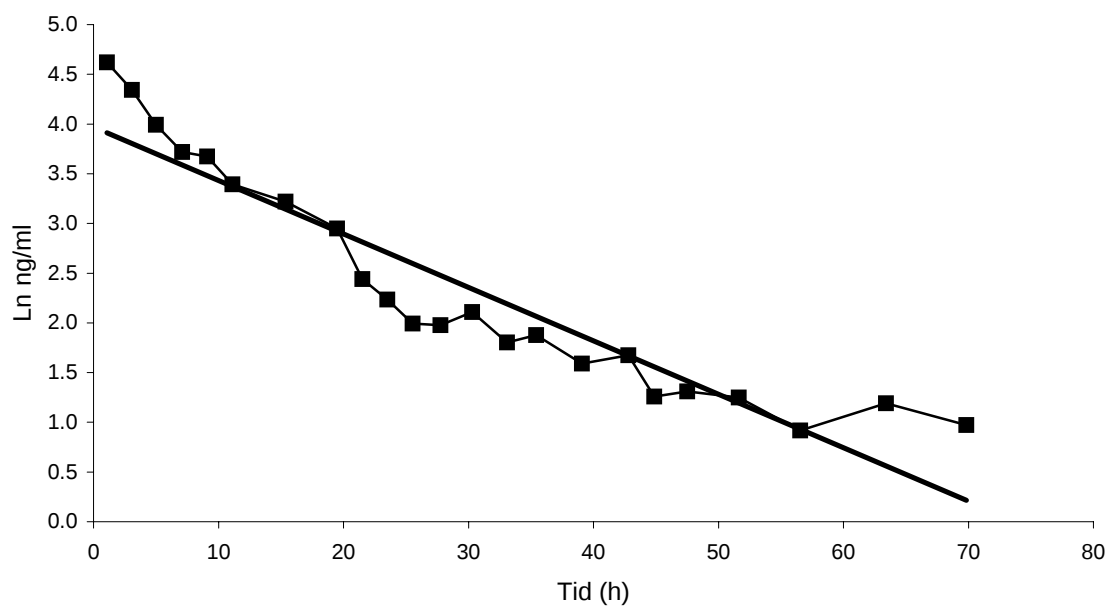


Figur 8. Utsöndring hos manlig försöksperson av 3,5-dikloranilin (3,5-DKA) efter peroralt intag av 200 µg.

**9a. Utsöndring av 3,5-DKA efter intag av 200 µg
vinklozolin (kvinna)**



**9b. Utsöndring av 3,5-DKA efter intag av 200 µg
vinklozolin (kvinna)**



Figur 9. Utsöndring hos kvinnlig försöksperson av 3,5-dikloranilin (3,5-DKA) efter peroralt intag av 200 µg.