

# Fremtidige miljøgifttrusler - hvilke utfordringer bør vi konsentrere oss om ?

Av Bjørn Braaten

Bjørn Braaten er forskningssjef ved Norsk Institutt for Vannforskning,

Innlegg på seminar i Norsk Vannforening 27. november 1996.

## Sammendrag

Blant den store mengden av syntetiske kjemikalier finnes en gruppe stoffer som har hormonforstyrrende effekter. De virker ved svært lave konsentrasjoner, er persistente og biologisk akkumulerbare. Blant de mer enn 50 stoffene inngår særlig organiske halogenforbindelser som pesticider, andre industri kjemikalier samt enkelte metaller. De er særlig farlige for kritiske perioder av fosterutviklingen, som når kjønnet bestemmes hos dyr og mennesker. En normal utvikling er betinget av at det rette hormonet er tilstede i riktig mengde på rett sted og til riktig tid. I dag vet vi at hormonforstyrrende kjemikalier er tilstede i miljøet i mange land, og det er påvist skader hos en rekke ulike arter som ørn, måker, laksefisk, mink, otter, skilpadder, alligatorer og sel. Foreløpig er det uvisst om mennesker er påvirket, men det kan ikke utelukkes. I Norge har NIVA påvist at tributyltinn (TBT) har gjort purpurnegler sterile langs store deler av norskekysten. NIVA har vide-

re påvist, ved tester på fisk, at østrogenforstyrrende stoffer er tilstede i kystfarvannene i Sør-Norge og sammen med universitetet i Oslo vist at østrogenforstyrrende stoffer er tilstede i kloakk fra renseanlegg. NIVA har også kartlagt forekomsten av ftalater (plastmyknere) i Sør-Norge og definert bakgrunnsnivåer. SFT har nylig finansiert en kartlegging av produkter med hormonliknende effekter, som viser at bare 5 % av stoffenes totale innhold gikk til privat forbruk, resten av stoffene brukes i yrkesmessig sammenheng. Det er all grunn til å følge utviklingen videre både med forskning og overvåking.

## Innledning

Vi lever i en verden som i stor grad er preget av den industrielle tidsalder. Syntetiske kjemikalier er blitt en del av vår hverdag enten vi ønsker det eller ikke. Det finnes mer enn 100 000 syntetiske forbindelser på markedet, og vår kunnskap er svært begrenset om hvordan disse forbindelsene påvirker dyr, planter og oss mennesker. Gjennom regelmessige overvåkningsunder-

søkelser og med bruk av moderne analyseinstrumenter er vi stand til å registrere hvorvidt en del av disse på forhånd utvalgte stoffene er tilstede i miljøet. For å få et overblikk over situasjonen må vi systematisk bygge opp kunnskap om forekomsten av et "diffust bakgrunnsnivå", punktkilder og såkalte "Hot Spots".

Totalt sett vil overvåkingen av miljøgiftnivåer i vann, sediment, jord og organismer gi oss kunnskap om hvor vi befinner oss på forurensningsskalaen, men lite om hva dette betyr for f.eks livet i havet. Overvåkingen må derfor følges opp av spesielle undersøkelser som ser på graden av akkumulering i sediment og organismer, og studier av mulige skader på utvalgte indikatorarter eller særlig økonomisk viktige arter. Ofte må feltundersøkelser følges opp med eksperimentelle studier for å verifisere de funn som er gjort. En av vanskelighetene er å velge de riktige stoffene, som er særlig farlige for organismer og miljøet. Det finnes en rekke stoffer som er klassifisert som særlig farlige både nasjonalt (Dons og Beck, 1993) og internasjonalt som bl.a omfatter dioxin, PCB og TBT. Selv langt fra punktkilder og mulig utslipp er det påvist høye konsentrasjoner i dyr (f.eks PCB i isbjørn), mens andre undersøkelser har vist at selv meget lave verdier kan gi irreversible biologiske skader (TBT i snegl).

Blant de tusener av menneskeskapt kjemikalier finnes en gruppe stoffer som har pådratt seg stor oppmerksomhet i den senere tid - hormonforstyrrende stoffer (bl.a. de såkalte hormonher-

mere). Hittil har en identifisert mer enn 50 stoffer/stoffgrupper som har en slik virkning, men i denne sammenheng er det viktig å være klar over at det ikke har blitt foretatt noen omfattende og systematisk testing av stoffer med henblikk på hormonforstyrrende effekter. Vi må derfor regne med at antallet slike stoffer vil øke i tiden framover.

## **Hvordan virker hormonforstyrrende kjemikalier ?**

Det som skiller hormonforstyrrende stoffer fra andre miljøkjemikalier er måten de virker på. De klassiske miljøgiftene har særlig blitt bedømt etter to effekter; ved kjemisk skade der cellene dør, eller ved å påvirke genmaterialet, DNA ved å permanent forandre det gjennom en mutasjon. Forgiftninger skader eller dreper mennesker og dyr, mens mutasjoner kan forårsake kreft.

Mange av de hormonforstyrrende stoffene er verken klassiske giftstoffer eller typiske karsinogene stoffer. De virker etter helt andre regler, og de følger ikke de fastlagte normer som er fastsatt i testprotokoller/prosedyrer. Det er f.eks vanlig å beregne dose/responsforholdet til et giftstoff, og normalt er det en viss linearitet. Det gjelder ikke for de hormonforstyrrende stoffene som faktisk kan ha større effekt i små doser enn store, og skader kan finne sted selv i så lave konsentrasjoner at det er vanskelig å måle.

For å forstå hva som skjer og hvorfor det skjer er det nødvendig å vite mer om hvordan hormonene virker. Hormoner er kroppens kjemiske budbringere som

frigjøres direkte til blodet og transporteres deretter til organer og vev rundt omkring i kroppen.

Kroppens hormonproduserende kjertler består av hypofysen, epifysen, skjoldbruskkjertelen, biskjoldbruskkjertelene, binyrene og deler av bukspyttkjertelen. I tillegg produserer eggstokker, testikler, og under graviditet også morkaken hormoner. Foruten disse organer har tarmkanalen og nyrene også hormonproduserende funksjoner.

Kjønns hormonene er fettløslige og vil søke spesielle reseptorer (mottakermolekyler) som finnes fordelt rundt i kroppen. De trenger gjennom mottakercellens overflatehinne som vesentlig består av fettstoffer. Inne i cellen forbinder steroidhormonene seg med mottakermolekylet og danner et kompleks som trenger videre inn i cellekjernen (McLachlan et al. 1992). Dette komplekset aktiverer produksjonen av spesielle proteiner. Østrogen vil f.eks stimulere til økt cellevekst. Hormonet og reseptormolekylet passer sammen som nøkkelen i låsen (figur 1), og denne virkemåte er en teori for hvordan kroppens hormoner kommuniserer på. Dette er et meget enkelt bilde på en komplisert biokjemisk prosess. Det som er overraskende er at en rekke ulike kjemiske stoffer er i stand til å binde seg til den samme reseptoren. Hvordan selve bindingen foregår og hvorfor det skjer er usikkert, men hormonreseptoren kan bindes til en rekke fremmedstoffer med helt ulike kjemiske strukturer.

Når de hormonforstyrrende stoffer binder seg til reseptoren, kan de forårsake en respons som ikke er ønsket og den

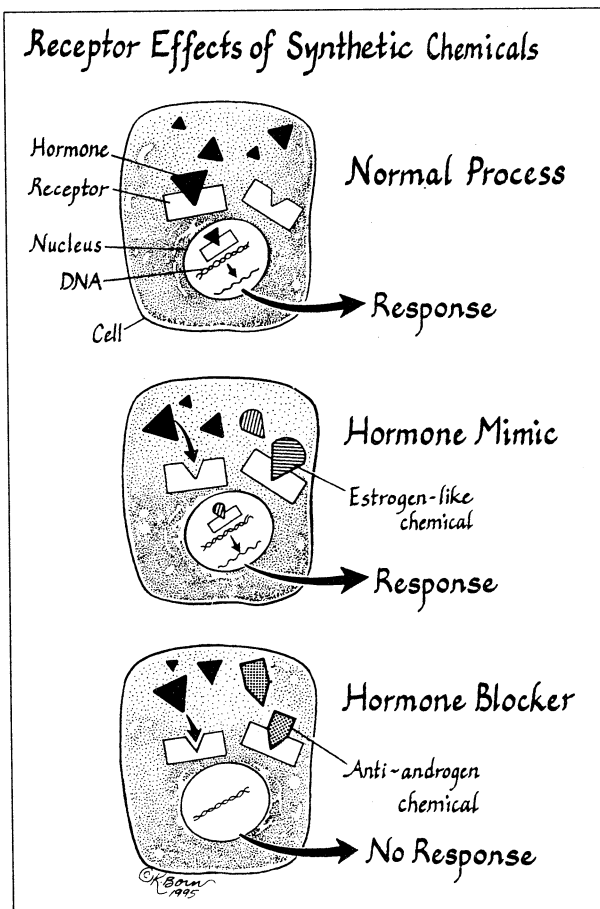
videre utvikling av organismen avviker fra det normale. Et kjent eksempel på dette er det syntetiske hormonet DES (dietylstilbestrol) et syntetisk kvinnelig hormon med østrogeneffekt som ble brukt av tusenvis av kvinner med graviditetsproblemer i mange år (Bern, 1992). Dette kjemikalie bandt seg til østrogenreseptoren, men hadde også andre ukjente og meget skadelige effekter som påvirket avkommet fra mødre som tok DES. Det store problemet var at de skadelige effektene ikke ble påvist hos moren som tok DES, men hos barnet mange år senere. Skadene artet seg som misdannelser av kjønnsorganene og visse kreftformer. Senere forsøk med mus har vist at DES forstyrrer den naturlige utviklingen av kjønnsorganene.

Ikke alle hormonforstyrrende stoffer virker på østrogenreseptorene, andre påvirker androgenreseptoren som er beregnet på å reagere med det mannlige hormonet testosteron. Det kan også oppstå en tredje type reaksjon ved at kjemikalier blokker en respons ved at de hindrer naturlige hormoner å binde seg til reseptoren. Et eksempel på dette er stoffet vinclozolin som binder seg til androgenreseptoren og hindrer at testosteronets signalvirkning kommer fram (Gray et al. 1994). I forsøk med rotter viste det seg at utviklingen av hannlige fostere ble forstyrret, og hannene utviklet seg til hermafroditter.

## **Styring av kjønnsutvikling**

Hvordan kan hormonhermende kjemikalier forandre eller forstyrre kjønnsutviklingen? De fleste av oss husker at

Figur 1. Virkningen av syntetiske kjemikalier på hormonreseptorer. Hormoner og hormonreseptorer passer sammen som en "nøkkel og lås" mekanisme. Under normale betingelser vil et naturlig hormon binde seg til reseptoren og aktivere genene i cellekjernen til en spesifikk biologisk reaksjon (a). Hormonforstyrrende stoffer kan også binde seg til reseptoren og initiere en biologisk reaksjon (b). Enkelte kjemikalier har en virkning som hindrer og blokkerer bindingen mellom hormoner og reseptorer slik at det naturlige hormonet ikke virker (c). Figuren er tatt fra Colborn et al. (1996).



moren er bærer av x kromosomene , mens faren har både x og y kromosomer. Hvis avkommet ved befruktning får xy kromosomer blir det en hann og får det xx kromosomer, blir det en hunn. Dette har vært en grunnleggende lærdom, men nyere forskning har vist at så enkelt er det ikke. Etter befruktning vil fosteret beholde muligheten til å utvikle seg til hannkjønn eller hunnkjønn i mer enn 6 uker (vom Saal et al. 1992). I fosteret vil det utvikles kjønns-

kjertler (gonader) som enten kan bli testikler eller ovarium, og to sett med primitive organer som er forløpere til mannlige og kvinnelige kjønnsorganer. Både hos dyr og mennesker er ett kjønn den grunnleggende modellen. Hos pattedyr, inklusive mennesker er hunnkjønn det naturlige og et foster vil utvikle seg til hunnkjønn dersom ikke de mannlige kjønns hormoner overstyrer programmet og gir det en annen utvikling. Det viktige øyeblikket for et y

kromosom inntreer i den syvende uke etter befruktning når et enkelt gen på kromosomet gir signal til de ennå ikke kjønnsbestemte organer om å utvikle seg til testikler. Dette signalet er ikke et kjønnsormon. Signalet setter igang utviklingen av testikler, og de kvinnelige kjønnsorganer blir tilbakedannet. Fra dette punkt vil resten av den mannlige utviklingen styres av testosteroner som kommer fra fosterets testikler. Hvis denne prosessen ikke forstyrres, vil fosteret utvikle seg til en hannkjønn.

Det tilsvarende signal som gir de en- nã udifferensierte organer beskjed om å utvikle seg til eggstokker skjer så sent som i tredje til fjerde måned av svangerskapet uten spesielle hormonelle instruksjoner. For at utviklingen skal skje normalt, er det imidlertid nødvendig med tilførsel av østrogen.

Den grunnleggende utviklingen til en hann er mer komplisert enn den hunnlige utvikling, og er preget av kritiske stadier der hormonene tar nå eller aldri avgjørelser for at den videre utvikling skal foregå normalt.

I utviklingen av både dyr og mennesker finnes det derfor særlig *kritiske perioder* av fosterutviklingen som f.eks *når kjønnet bestemmes*. Dersom fosteret gjennom at moren påvirkes med hormonforstyrrende kjemikalier i disse kritiske perioder, kan den videre utvikling hemmes eller påvirkes på en feilaktig måte og med et katastrofalt resultat. En normal utvikling er betinget av det *rette hormonet* er tilstede i den *riktige mengde* på det *rette sted* og til *riktig tid*. Det er et spørsmål om "timing", og dersom noe forstyrrer denne hårfine balan-

sen kan utviklingen få uante og irreversible følger. Det er nettopp utviklingsstadiene når kjønnet dannes, og før fødselen som er særlig følsomme for hormonforstyrrende kjemikalier.

Det er også viktig å være klar over at hormoner er ekstremt virksomme kjemikalier som virker ved utrolig lave konsentrasjoner. De er aktive ned til konsentrasjoner på 1/1000 000 000 0000 (10<sup>-13</sup>) (Colborn, 1995). Hormonforstyrrende stoffer er først aktive ved langt høyere konsentrasjoner. De hormonhermende kjemikaliene er først og fremst farlige for dyr og mennesker i utvikling, og det har vist seg at utviklingsstadiene er betydelig mer følsomme (100 x) enn de voksne individerne.

## **Hormonforstyrrende kjemikalier og mulige skader på mennesker**

Mange av de hormonforstyrrende kjemikaliene er persistente og akkumuleres i fettvev. Store konsentrasjoner kan bygges opp og frigjøres til fosteret når fettreservene brytes ned, eller transporteres til avkommet via morsmelk. Naturlige hormoner brytes raskt ned av organismen, mens en del av de syntetiske stoffene brytes bare langsomt ned eller lar seg ikke bryte ned i det hele tatt. Både dyr og mennesker kan derfor ha lagret i kroppen store mengder kjemikalier som kan frigjøres på uheldige tidspunkter. De fleste mennesker har minst 250 ulike kjemikalier som er lagret i fettvev, og det er ikke mulig å slippe unna en slik påvirkning. Selv om

de største helsemessige problemene kan oppstå under fosterutviklingen så er det en rekke sensitive utviklingsprosesser som finner sted etter fødsel når barnet får brystmelk. I løpet av 6 mnd får et barn i USA og Europa den maksimale tolerable livstidsdose av dioksin (Smith, 1989). Det samme brystmelk diende barnet får 5 x tillatte daglige nivå av PCB som fastsettes av internasjonale helsestandarder for et voksent menneske på 68 kg. Særlig høye konsentrasjoner av klororganiske miljøgifter er påvist i arktiske strøk, og kanadiske helsemyndigheter har funnet at eskimoer som lever på Broughton øya nær land, vest for Grønland har de høyeste PCB konsentrasjoner som er påvist hos mennesker. De eneste unntak er folk som har vært utsatt for kjemisk påvirkning ved industrielle uhell (Gregor et al. 1995).

I dag vet vi at hormonforstyrrende kjemikalier er tilstede i miljøet. På en rekke steder rundt i verden har en påvist reproduksjonsskader på dyrelivet, som en med stor sannsynlighet kan si skyldes slike stoffer, som imidlertid også kan skade formeringen ved andre virkningsmekanismer. Det er i tillegg utført flere laboratorieeksperimenter på pat-

tedyr som bekrefter mange av de hypoteser ekspertene har utviklet for å forklare virkningen av hormonforstyrrende stoffer.

Derimot er det usikkert om de samme kjemikalier har påført mennesker tilsvarende skader, selv om mange undersøkelser syntes å indikere både nedsatt sædkvalitet hos menn og økende hyppighet av visse kreftformer både hos menn og kvinner. Den rådende vitenskapelige oppfatning i dag er at det ikke er mulig å trekke noen bestemte konklusjoner på om mulige interaksjoner av miljøkjemikalier og mannens reproduksjonssystem og fertilitet. De undersøkelser som foreligger og viser til nedsatt sædkvalitet er omstridt, og materialet er for lite og spredt (Neubert og Chahoud, 1995, Toppari og Skakkebæk, 1996). På den annen side er ekspertene enige om at en slik forbindelse ikke kan utelukkes. Avvikende effekter på reproduksjonssystemet og dets funksjoner er meget komplisert, og kan være forårsaket av en rekke faktorer som ikke har noe med kjemikalier å gjøre.

Mange har undret på om den hormonforstyrrende virkningen av kjemi

### Tabell 1.

#### Beskrivelse av østrogeneffekter hos fremmedkjemikalier

Årstall	Stoff	Referanse
1936	bisfenol	Dodds & Lawson, 1936
1954	genisteine	Bradbury & White, 1954
1961	methoxychlorine	Tullner, 1961
1968	DDT	Bitman et al., 1968
1970	PCBs	Bitman & Cecil, 1970

kalier er et nytt fenomen. I vitenskapelige kretser har slike effekter blitt beskrevet siden midten av 30-årene (tabell 1), og i 1960-årene ble det vist at syntetiske forbindelser som metoksyklor, DDT og PCB utviklet østrogenaktiviteter hos laboratoriedyr. At planter inneholdt stoffer med østrogeneffekt (fytøstrogener) har også vært kjent i lengre tid.

Det var først i 90-årene at problemkomplekset ble allment kjent gjennom sensasjonelle avisartikler og fokusering ved TV-reportasjer. Det store spørsmålet alle stiller seg i dag er om disse effektene er reelle, og en del av vår hverdag og virkelighet. Med dagens kunnskap må vi erkjenne at problemet for så vidt er reelt nok, men at vi vet lite om problemets størrelsesgrad og hyp-pighet. I denne sammenheng er det derfor viktig å skille mellom hva som er fakta og hva som er hypoteser.

## **Hva er kunnskapstatus i dag når det gjelder hormonforstyrrende stoffer i miljøet ?**

Temaet er som nevnt for stort og omfattende til å gi en full oversikt over problemkomplekset. Derfor vil problemene belyses ut i fra en økotoksikologisk vinkel, ved en omtale av et begrenset antall stoffer.

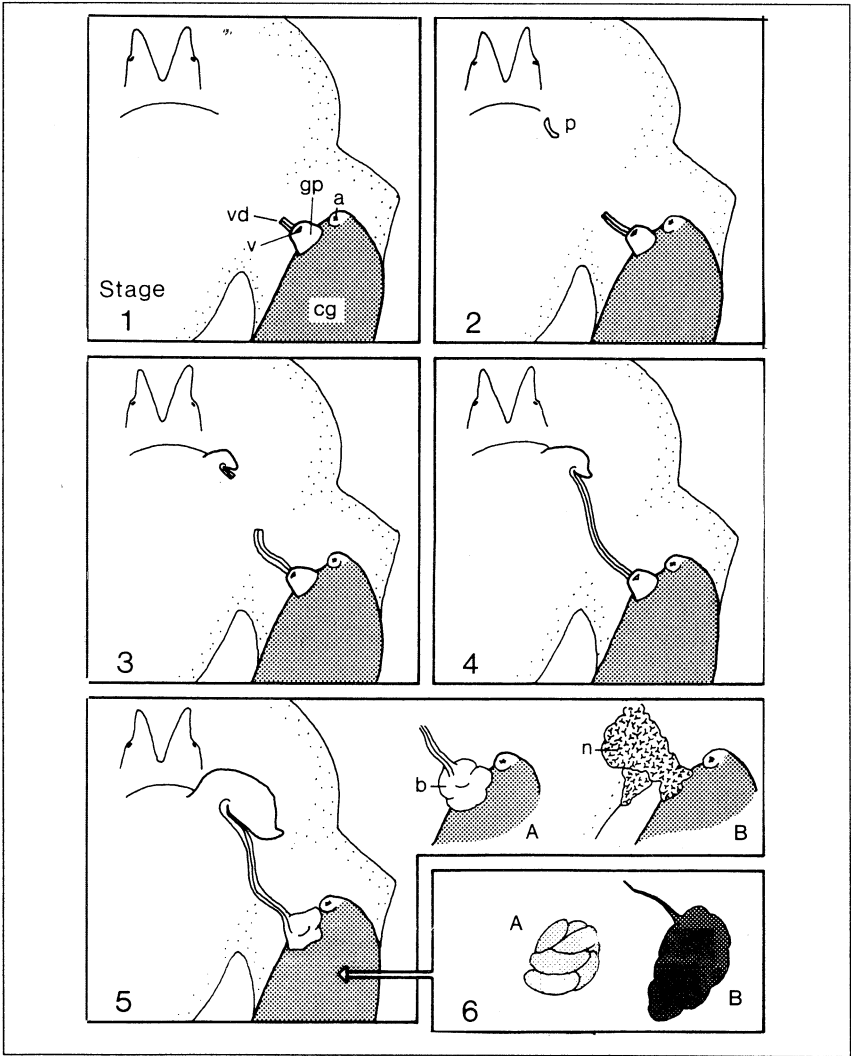
## **Virkninger av tributyltinn (TBT)**

Organiske tinnforbindelser har blitt produsert siden midten av forrige århundre

og er blitt brukt i industriell sammenheng siden 1950. De er blitt omtalt som en av de giftigste forbindelsene som noen gang er blitt produsert og frigitt til miljøet (Müller et al. 1989). Det er et meget effektivt biocid, og brukes foruten som begroingshindrende middel også til konservering av tre, i tekstiler, stabilisator i plast og maling, i polyuretan skum etc. I 1985 var produksjonen 35 000 tonn. I dag er TBT forbudt å bruke i Norge til begroingshindrende maling på båter mindre enn 25 m, men benyttes fortsatt på større skip.

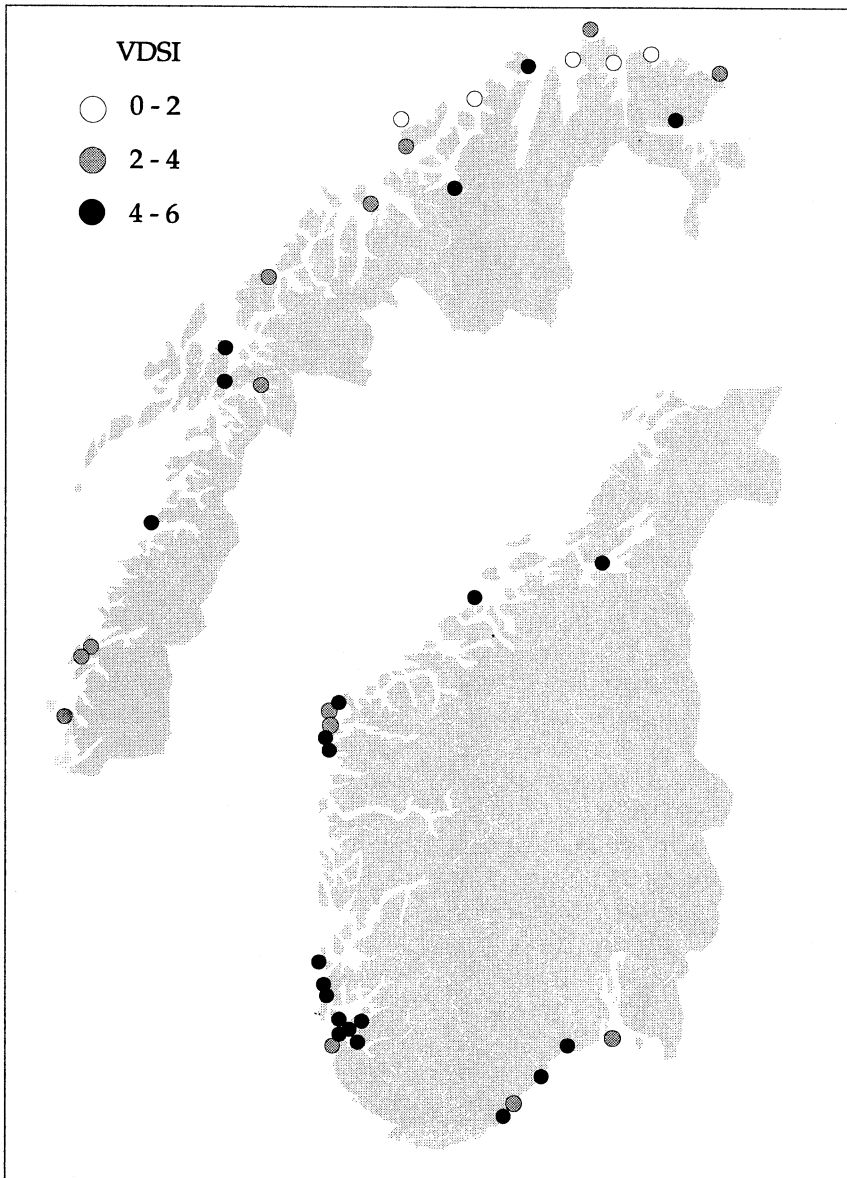
En del snegler og muslinger er særlig sensitive ovenfor TBT, og hos visse sneglearter er problemet utvikling av såkalt pseudohermafroditisme og imposex. Det som f.eks skjer når purpurhunnegler utsettes for TBT-konsentrasjoner av størrelsesorden 5-15 ng/l er at det utvikles hannlige kjønnsorganer (penis og sædleder) som hindrer at eggene kommer fram og sneglen blir steril (Figur 2, neste side). Imposex har blitt påvist i mer enn 110 marine arter (Fiorini et al, 1991).

I perioden 1993-95 gjennomførte NIVA undersøkelser langs hele kysten på 41 stasjoner fra Skagerrak til Finnmark for å kartlegge forekomsten av "Imposex" hos purpurnegl (NIVA, 1996. Berge et al. 1996). Effekter ble påvist på alle stasjoner med unntak av fire stasjoner i Finnmark. Ved halvpartene av alle stasjoner kunne sneglene karakteriseres som sterile (figur 3). Resultatene viser at TBT i norsk kystvann har ført til skader på ømfintlige organismer, og er i overensstemmelse med



Figur 2 Utvikling av "imposex" hos hunnsneglen *Nucella lapillus* kan beskrives i 7 stadier (0 - 6). Imposex bestemmes ved å se på utviklingen av sædlederen (Vas Deferens Sequence Index, VDSI) til sneglen under mikroskop etter at skallet er fjernet. 0 er en normal hunn, i stadium 1-2 er det en svak utvikling av sædlederen, i stadium 2-4 forlenges sædlederen, og i stadium 4-6 vokser sædlederen over åpningen til egg-lederen og sneglen blir steril. I stadium 6 vil de aborterte eggene utgjøre en brun masse. a-anus, b-blære, gp-kjønnspapille, nvevansamling, p-penis, v-hunnlike kjønnsorganer (egglederåpning), (etter Gibbs et al. 1987).





Figur 3. Kart som viser utbredelsen av "imposex" langs norskekysten, (NIVA, 1996) der sneglen er klassifisert i henhold til VDST. Stadium 0-2 er normale snegl, stadium 2-4 er delevis imposex påvirket snegl, og stadium 4-6 betyr at deler av sneglebestanden er steril (jfr. Figur 2).

tidligere ebeglske undersøkelser. Vi vet derimot ikke om andre arter har fått effekter av TBT-påvirkning.

NIVA har også undersøkt konsentrasjonen av TBT både i blåskjell, vann og sediment. Konsentrasjonene i blåskjell varierte fra under 10 ug/kg våtvekt til omkring 3000 ug/kg våtvekt. I alt er det analysert skjell fra 64 stasjoner der 51 er havner, og de høyeste konsentrasjonene var fra havner. Ut i fra konsentrasjonene i skjell ble den gjennomsnittlige konsentrasjonen i vann beregnet. De viser at norskekysten har et betenkelig høyt innhold av TBT, dvs at vannet ofte har mer enn 1 ng/l, som er terskelen for giftighet. Konsentrasjoner i sedimentet varierte fra det minste vi kan måle (5µg/kg tørrvekt til ekstreme verdier som 100 000 µg/kg (Haakonsvern).

TBT har en indirekte effekt på hormonsystemet ved at det forstyrrer dannelsen av steroid hormoner ved å hindre enzymet aromatase å utøve sin virkning. Dette medfører at de to androgene hormonene androstyenedione og testosteron ikke blir omdannet til henholdsvis estrone og 17 b-estradiol, og derved hoper seg opp. Akkumulering av androgener induserer utvikling av pseudohermafroditisme i hunnsneglene (Bettin et al. 1996). Resultatene viser at vi har alvorlige problemer langs store deler av kysten, og omfanget av problemene er ikke kjent fordi vi ikke vet hvilke andre arter som er rammet og hva det betyr på lengre sikt når arter forsvinner helt fra et område. Problemerkene rundt TBT bør følges opp, med undersøkelser som bl.a ser på om flere arter er skadet.

## **Alkylfenoletoksilater - nonylfenol**

Alkylfenoletoksilater (APE) er overflateaktive stoffer som ofte benyttes i vaskemidler, men inngår også i en rekke produkter som kremer, malinger, pesticider, herbicider, og som hjelpestoffer i tremasse - og tekstilindustri. De er nå i ferd med å bli faset ut både i Norge (Bjørntomt Mosland et al. 1996) og andre land fordi mange av produktene er giftige. Den østrogene effekten ble oppdaget ved en tilfældighet ved de to amerikanske forskerne Ana de Soto og Carl Sonneschein som arbeidet med grunnforskning på cellekulturer i Boston. På grunn av bytte av leverandør hadde man fått nye plastrør som ble benyttet til preparering av kulturene. I stedet for at cellekulturene skulle få en kontrollert tilvekst, ble det plutselig en totalt unormal vekst. Først etter måneders nitide undersøkelser fant man ut at den abnorme veksten skyldes kontaminering av p-nonylfenol. Nonylfenol var blitt tilsatt plasten som en antioksidant for å gjøre plastrørene mer stabile, og alt blodserum til forsøkene ble sentrifugert i slike plastrør. Resultatene ble publisert i 1992 (Soto et al. 1992). Omtrent samtidig arbeidet fiskefysiologen John Sumpter og kollegaer med studier av fisk i engelske elver der det var påvist hermafroditter i nedløpet (laguner) fra renseanlegg (Purdom et al. 1994). Det var mistanke om at det var hormoner som var kommet ut, men det kunne også være andre stoffer. For å påvise hormoner i fisk benyttet Sumpter tilstedeværelsen av vitelloge-

nin, et protein som er et forstadium til eggeplomme. Det kan bare produseres når østrogen er tilstede. Dersom hannfisk eller umodne hunner produserer vitellogenin, må østrogen eller østrogenliknende stoffer være tilstede. I senere forsøk satte de ut bur med fisk (bla. regnbueørret) i en rekke elver og påviste at det var østrogenliknende stoffer tilstede nesten overalt. I undersøkelsene, som ble etterfulgt av eksperimentelle studier, ble det vist at en rekke nonylfenolforbindelser gav tilsvarende økning vitellogenin hos hannfisk. Sumpster og hans medarbeidere konkluderte med at det sannsynligvis var nonylfenolforbindelser tilstede i vannet, og at effektene skyldes denne gruppe stoffer sammen med andre kjemikalier (Sumpster og Jobling, 1995, Tyler et al. 1995).

NIVA har nylig gjennomført tilsvarende undersøkelser i norske kystfarvann (Hylland og Braaten, 1996), og både NIVA og Universitetet i Oslo ved Frank Knudsen har studert effekten på fisk ved eksponering i fortennet avløpsvann fra norske renseanlegg (Knudsen et al. 1996). Studiene viser at det er østrogenforstyrrende stoffer tilstede, men forsøkene forteller ikke noe om hvilke stoffer.

Internasjonalt er problemet lite kjent hos marine arter, og de foreløpige resultatene er svært interessante: Det viser seg at det er store forskjeller i responsen mellom fiskearter, og på en helt annen måte enn det som har vært funnet i ferskvann. Resultatene tyder på at østrogenliknende stoffer kan være et problem langs norskekysten, og det ble funnet klart forhøyde verdier av

vitellogenin i torsk i noen av områdene. I likhet med de engelske undersøkelsene (Purdum et al. 1994) ble det også funnet at østrogenliknende stoffer var tilstede i avløp fra renseanlegg. Det er imidlertid ikke påvist kjønnsforandringer hos fisk i Norge som skyldes miljøgifter. Undersøkelsene, som utføres på oppdrag for SFT, vil fortsette høsten 1996 og vinteren 1997, der flere områder vil bli undersøkt.

Selv om alkylenoletoksilater er i ferd med å bli faset ut fra en rekke produkter, er de fortsatt hyppige forekommende stoffer i miljøet. Mesteparten tilføres gjennom renseanlegg, der stoffene brytes ned av mikroorganismer, men ikke helt. Etoksyilatgruppene fjernes ved hydrolyse og metabolittene, som er de giftigste, blir igjen. I USA og mange europeiske land er de giftige metabolittene, som 4-nonylfenol og 4-tert-octylfenol, funnet i ellevann, grunnvann og drikkevann (Giger et al. 1987, Zoller, 1993, Clark et al. 1992). I dag kan en forvente å finne verdier i avløpsvann (Tyskland, Sveits, USA) på 1-40 ug/l, og verdiene er betydelig lavere enn før forbudet mot bruk i vaskemidler ble iverksatt. Nonylfenol har en tendens til bioakkumulering, og det er beregnet akkumulasjonsfaktorer fra 280-3400 (Eklund et al. 1990, Ahel et al. 1993).

Det at flere kjemikalier har en synergistisk (innbyrdes forsterkende, mer enn additiv) virkning er viktig, og i juni 1996 viste Arnold et al. (1996) at den østrogene virkningen ved en kombinasjon av kjemikalier var opptil 1000 x sterkere enn når et kjemikalium ble testet alene. Testen ble utført på gjær-

celler og en benyttet kombinasjoner av henholdsvis dieldrin og endosulfan og dieldrin og toxaphene. Mange av motforestillingene til risikoen for skadelige hormoneffekter er de lave konsentrasjonene til svakt østrogene stoffer. Der som Arnolds undersøkelser er allmenngyldige for andre arter og typer av kjemikalier, blir problemkomplekset enda mer alvorlig. Studiene bekrefter at interaksjoner med flere kjemikalier, som samvirker med hormonreseptorene, gir et meget komplekst bilde av samspillet mellom miljø og biologiske systemer.

### **Klororganiske stoffer**

De klororganiske stoffene har spesielt vært i søkelyset når det gjelder østrogenerforstyrrende effekter. Mest kjent er kanskje virkningen av DDT på reproduksjonen hos fugl, og spesielt fortynning av eggeglaset og forstyrrelse av atferden. Østrogeneffekten skyldes spesielt en isomer, o, p-DDT, som utgjør ca. 20 % av teknisk DDT. Metabolittene o,p-DDD og DDE viste også østrogen effekt. Når eggene ble eksponert til DDT metabolitter, ble alle hannfugl feminisert på grunn av utvikling av ovarium i testiklene (Fry og Toone, 1981). Et annet kjent eksempel er virkningen på alligatorer i Florida. Der skjedde det utslipp av dicofol i innsjøen Apopka som senere medførte en kraftig reduksjon av bestanden, dårlig klekking av eggene og skader på reproduksjonssystemet (Guillette et al. 1994). Dicofol er et DDT lignende stoff, og det hevdes at en av metabolittene, pp-DDE, har hatt en feminiserende virkning ved å blokkere virkningen av mannlig

kjønns hormoner. En annen vanskelighet som oppstår ved studier av arter som alligatorer og fisk er at kjønnnet kan påvirkes og forandres i langt større grad av miljøet enn hos pattedyr.

En rekke av de kjemikaliene vi har omtalt har en direkte virkning på det hormonsystemet ved at de binder seg til en reseptor. Det gjelder stoffer som o,p-DDT, metabolitter av methoxyklor, kepone, diethylstilbestrol (DES), syntetiske østrogener, fytoøstrogener og nonylfenol.

Et av de farligste stoffer som en kjenner til er 2,3,7,8-TCDD. Det er et medlem av dioksin familien (polyklorinerte dibenzo-p-dioksiner og dibenzofuraner). Dioksin er ikke vanlige østrogenforstyrrende stoffer. Derimot produserer de tilsynelatende kraftige østrogene eller antiøstrogene effekter uten å påvirke østrogenreseptoren ( Colborn et al. 1996). Forsøk med rotter har vist at en enkelt og meget lav dose med dioksin som ble tilført via morsmelk førte til at det hannlige avkommet vist klare skader på reproduksjonssystemet. Produksjonen av spermier gikk ned med over 50 %, og en mente at en av årsakene var endringer i utviklingen av hjernen. Det er fortsatt uklart hvordan skadene egentlig oppsto.

### **Hvor omfattende er problemet ?**

Studier av hormonforstyrrende virkninger av kjemiske stoffer på dyreliv er ikke av ny dato, men har inntil nylig vært relativt ukjent i Norge. Gjennom mange år har forskere i mange land registrert virkninger på reproduksjo-

nen hos ulike dyrearter, og det foreligger et stort antall rapporter som beskriver reproduksjonsskader på amerikansk ørn (bald eagle), laksefisk, sildemåke, mink, oter, skarv, skilpadder, og vanlig terne (Colborn and Clement, 1992). Felles for alle disse arter er de representerer toppen av eller nær toppen av næringskjeden, og de spiste alle fisk fra de store sjøer. Senere dukket det opp beviser for at alligatorer, sel og hval viste liknende problemer, og felles for alle tilfeller var påvirkning med kjemikalier, vesentlig organiske klorforbindelser. En annen fellesnevner syntes å være mulige forstyrrelser av hormonsystemet, men det var først i 1990-årene at en for alvor så likheten mellom de ulike undersøkelsene. Hormonforstyrrelsene påvirker ikke bare kjønnsutviklingen, men rammer også sentrale funksjoner som i kroppens immunsystem, nervesystemet og stoffskiftet.

Det er ikke tvil om at dette er et meget vanskelig forskningsfelt, der kunnskapen om hormonforstyrrende virkninger av ulike typer kjemikalier er for liten. Det er også vanskelig å sette igang undersøkelser av denne type uten at en har registrert synlige skader på det biologiske miljø, eller funnet alarmerende høye verdier av et mulig hormonforstyrrende stoff.

Vi vet imidlertid at de virkninger som er beskrevet for en rekke kjemikalier er høyst reelle, og de har hatt svært alvorlige virkninger på en rekke arter. I Norge er virkningen av TBT på marine snegl langs norskekysten det mest synlige bevis på de problemer som truer. Vi har også med uro registrert at i utløp fra

renseanlegg og i visse kystområder er det stoffer tilstede som har en østrogeneffekt. Det skyldes sannsynligvis en rekke ulike stoffer som kan ha en synergistisk virkning. Hvilken effekt dette har på organismer vet vi imidlertid lite om. I tillegg gjennomføres det en rekke undersøkelser i fjorder, vann og vassdrag der en registrer nye typer kjemikalier som kan ha hormonforstyrrende effekter. En av disse stoffgruppene er ftalater, som benyttes i plastprodukter som myknere. De inngår f.eks i PVC-produkter og en lang rekke andre plaststoffer. Ftalater er et av de hyppigst forekommende grupper av fremmedstoffer, og finnes i jord, vann, matvarer og tallrike produkter som vi mennesker bruker og omgir oss med. NIVA har nylig gjennomført en undersøkelse over forekomsten av ftalater i vann og i sediment i både ferskvann og sjøvann (Braaten et al. 1996) og små mengder finnes nesten overalt. Enkelte ftalater har en svak østrogen virkning (Jobling et al. 1995).

Kunnskapen om at hormonforstyrrende stoffene er tilstede i miljøet må vi ta alvorlig. Samtidig må vi erkjenne at vår viten om kjemikaliens farlighet og virkning på miljøet er begrenset. Det er derfor viktig å benytte all den kunnskap og viten som er tilgjengelig både i Norge og andre land. Det ble i høst holdt en nordisk konferanse om temaet i Finland, der en forsøkte å definere felles kriterier for evaluering og testing av hormonforstyrrende stoffer. Fortsatt er det for tidlig å lage slike kriterier, men samarbeidet over landegrensene bør fortsette og utvides.

Samtidig bør dagens kunnskap være et alvorlig varsel til den kjemiske industri om at kravet til testing og bruk av nye kjemikalier bør skjerpes. Enkelte stoffer som ble hyldet som ufarlig og banebrytende for noen ti-år siden har vist seg å være meget skadelig (jfr. DDT og DES). Dagens tester tar ikke hensyn til mulige virkninger på hormonsystemet, og de skader en snakker om omfatter både virkninger på immunsystem, nervesystem og adferd i tillegg til kjønnsforstyrrelser.

I framtiden må vi i tillegg til overvåking av vårt miljø, i langt større grad konsentrere oss om mulige fysiologiske/biokjemiske endringer i levende organismer. Er enkelte arter i ferd med å forsvinne? Utvikler organismene seg på en normal måte? Er det en normal kjønnsfordeling på de artene vi studerer? Kan vi påvise endringer i adferd på dyr som omgir oss? Vi bør i langt større grad bli flinkere til å bruke biomarkører som kan hjelpe oss til å påvise skadelige endringer. De er ofte mye mer sensitive enn kjemiske analyser, og kan avsløre at noe galt er tilstede. Påvisning av vitellogenin i hannfisk og umoden hunnfisk er en slik metode.

SFT har nylig finansiert en kartlegging av produkter som inneholder stoffer med hormonliknende effekter (Bjørntomt Mosland et al. 1996), som viste at bare 5 % av stoffenes totale mengde gikk til privat forbruk. Resten av stoffene var å finne i produkter som brukes i yrkesmessig sammenheng. Det konkluderes med at eksponeringen mot befolkningen er så liten at det ikke kan forventes effekter. Samtidig vet vi at

stadig flere miljøkjemikalier påvises i miljøet med ukjente effekter, og flere dyrearter er påvirket. Det er all grunn til å følge utviklingen videre både med forskning og miljøovervåking.

## Referanser

Ahel, M., McEvoy, J and Giger, W. 1993. Bioaccumulation of the lipophilic metabolites of nonionic surfactants in freshwater organisms. *Environ. pollut.*, 79, 243-248.

Arnold, S. F., Klotz, D. M., Collins, B. M., Vonier, P. M., Guillette, L. J. and McLachlan, J. M. 1996. Synergistic activation of estrogen receptors with combination of environmental chemicals. *Science*, 272, 1489 - 1492.

Berge, J. A., Berglind, L., Følsvik, N., Juliussen, A., Konieczny, K., Amundsen, R., Brevik, E., Green, N., Knutzen, J. and Walday, M. 1996. Organotin in Norwegian coastal areas - Status report December 1995. OSPARCOM. January 22-28, 1996, 11 pp.

Bern, H. A. 1992. The fragile fetus. pp 9-15 In: Colborn, T and Clement, C. "Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection. Advances in Modern Environmental Toxicology vol XXI, Princeton Scientific Publishing Co., Inc. Princeton, New Jersey.

Bettin, C., Oehlman, J. and Stroben, E. 1996. TBT-induced imposex in marine

neogastropods is mediated by an increasing androgen level. *Helgoländer Meeresunters.* 50, 299-317.

Bitman, J., Cecil, H. C., Harris, S. J. and Fries, G. F. 1968. Estrogenic activity of o,p-DDT in the mammalian uterus and avian oviduct. *Science* 162, 371-372.

Bitman, J. and Cecil, H. C. 1970. Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *J. Agric. Food Chem.* 18, 1108-1112.

Bjørntomt Mosland, T. I., Kraft, P. R., Follestad, M. og Eskøy, R. 1996. Kartlegging av stoffer med mulige hormonliknende effekter. SFT-Rapport 96:21, 73 s + vedlegg.

Bradbury, R. B. and White, D. E. 1954. Estrogens and related substances in plants. *Vit. Horm.* 12, 207-233.

Braaten, B., Berge, J. B., Berglind, L. and Bækken, T. 1996. Occurrence of phthalates and organotins in sediments and water in Norway. NIVA-Report, 3552, 45 p.

Clark, L. B., Rosen, R. T., Hartman, T. G., Louis, J. B., Suffet, I. H., Lippincott, R. L. and Rosen, J. D. 1992. Determination of alkylphenol ethoxylates and their acetic derivatives in drinking water by particle beam liquid chromatography/mass spectrometry. *International J. Environ Anal. Chem.* 47, 167-180.

Colborn, T. and Clement, C. 1992. Chemically-Induced Alterations in Sexual

and Functional Development: The Wildlife/Human Connection. *Advances in Modern Environmental Toxicology* vol XXI, Princeton Scientific Publishing Co., Inc. Princeton, New Jersey, 403 p.

Colborn, T. 1995. The wildlife/human health connection: transgenerational loss of function. Session 12 p. 75-76. Abstract from Fifth SETAC-Europe Congress, Copenhagen 25-28 June 1995.

Colborn, T., Myers, J. P. and Dumanowski, D. 1996. *Our stolen future.* Little, Brown and Company, Boston, 306 p.

Dodds, E. C. and Lawson, W. 1936. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 137, 996.

Dons, C. og Beck, P. Å. 1993. Miljøgifter i Norge. SFT-Rapport nr. 93:22, 115 s.

Eklund, R., Bergman, A., Granmo, A. og Berggren, M. 1990. Bioaccumulation of 4-nonylphenol in marine animals - a re-evaluation. *Environ. Pollut.*, 64, 107-120.

Fiorni, P., Oehlman, J. and Stroben, E. 1991. The pseudohermaphroditism of prosobranchs, morphological aspects. *Zool Anz.* 226, 1-26.

Fry, D. M. and Toone, C. K. 1981. DDT-induced feminization of gull embryos. *Science*, 213, 922-924.

Giger, W. M., Ahel, M., Koch, M.,

Laubscher, C., Schaffner, C. and Schneider, J. 1987. Behaviour of alkylphenol-polyethoxylate surfactants and of nitroacetate in sewage treatment. *Water Sci. Technol.*, 19, 449-460.

Gray, L., Ostby, J. and Kelce, W. 1994. Developmental effects of an environmental antiandrogen: The fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 129, 46-52.

Gregor, D., Peters, A., Teixeira, C., Jones, N. and Spencer, C. 1995. The historical residue trend of PCB in the Agassiz ice cap, Ellesmere Island, Canada. *The Science of the Total Environment* 160/161, 117-126.

Guillette, L. J. Jr., Gross, T. S., Masson, G. R., Matter, J. M., Percival, H. F. and Woodward, A. R. 1994. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ. Health Perspect.* 102, 680-688.

Hylland, K. og Braaten, B. 1996. Kartlegging av mulige østrogenlignede effekter i miljøet i Norge. a) Biologiske effekter. NIVA-Rapport 3422, 44 s.

Jobling, S., T. Reynolds, R. White, M. G. Parker and J. P. Sumpter. 1995. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ. Health Perspect.*, -(in press).

Knudsen, F. R., Elsrud Schou, A., Johnsen, G. Mona, M., Wiborg, M. L., Kviestad, A. M., Mathisen, R., Tollefsen, K. E. and Stenersen, J. 1996. Monitoring of endocrine substances in effluents; Test systems: exposure of fish, liver cell culture, steroid receptor assay. Abstract in *The Second Nordic Network Meeting on Development of Test Guidelines*, Sannäs, Finland, 8-9 October 1996.

McLachlan, J. A., Newbold, R. R., Teng, C. T. and Korach, K. S. 1992. Environmental estrogens: orphan receptors and genetic printing. pp 107-112 In: Colborn, T and Clement, C. "Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection. *Advances in Modern Environmental Toxicology* vol XXI, Princeton Scientific Publishing Co., Inc. Princeton, New Jersey.

Müller, M. D., Renberg, L. and Rippen, G. 1989. Tributyltin in the environment, sources, fate and determination: An assessment of present status and research needs. *Chemosphere*, 18, 2015-2042.

Neubert, D. and Chahoud, I. 1996. Possible consequences of pre- or early post-natal exposure to substances with estrogenic or androgenic properties, 24 - 52, in: *Endocrinically Active Chemicals in the Environment*". Expert Round, Texte 3/96 Berlin, 9 and 10 March 1995. Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie Abt. Biochemis-



che Ökotoxikologie, Umweltbundesamt.

NIVA 1996. Er norsk kystvann generelt forgiftet ved tilsetningstoffer i skipsmalning ? Årsmelding, s.9-11.

Smith, A. 1987. Infant-exposure assessment for breast milk dioxins and furans derived from waste incineration emissions. Risk Analysis I (3), 347-353.

Purdum, C.E., Hardiman P.A., Bye, V.J., Eno N.C., Tyler, C.R. Sumpter J.P. 1994. Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. Chemistry and Ecology, 8, 275-285.

Ringvold, S. 1996. Hormonforstyrrende miljøgifter og rester av sprøytemidler i grunnvann i Europa. Naturvernforbundet Rapport nr.1/96, 49 s.

Soto, A. M., Lin, T-M., Justicia, H., Silvia, R.M. and Sonnenschein, C. 1992. An "In culture" bioassay to assess the estrogenicity of xenobiotics, p. 295-309 In: Colborn, T and Clement, C. " Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection. Advances in Modern Environmental Toxicology vol XXI, Princeton Scientific Publishing Co., Inc. Princeton, New Jersey.

Sumpter, J. P. and Jobling, S. 1995. Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment. Environ. Health Perspect. 103 (Suppl 7), 173-178.

Toppari, J. and Skakkebaek, N. E. 1996. Endocrine disruption and male reproduction health. Abstract in The Second Nordic Network Meeting on Development of Test Guidelines, Sannäs, Finland, 8-9 October 1996.

Tullner, W. W. 1961. Uterotrophic action of the insecticide methoxychlor. Science 133, 647-648.

vom Saal, F. S., Montano, M. M. and Wang, M. H. 1992. Sexual differentiation in mammals.

p 17-83 In: Colborn, T and Clement, C. " Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection. Advances in Modern Environmental Toxicology vol XXI, Princeton Scientific Publishing Co., Inc. Princeton, New Jersey.

Zoller, U. 1993. Groundwater contamination by detergents and polycyclic aromatic hydrocarbons - a global problem of organic contaminants: is the solution locally specific ? Water Sci. Technol, 27, 187-194.