



# FYSIOLOGISK BASERET FARMACOKINETISK MODELLERING AF KONTAMINANTER I MENNESKER

– et redskab som kan forbedre vurdering af belastning og effekter  
af kontaminanter på arktiske befolkningsgrupper

[Tom side]

# FYSIOLOGISK BASERET FARMACOKINETISK MODELLERING AF KONTAMINANTER I MENNESKER

– et redskab som kan forbedre vurdering af belastning og effekter  
af kontaminanter på arktiske befolkningsgrupper

---

Teknisk rapport fra DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi

nr. 34

2014

Kim Gustavson<sup>1</sup>  
Frank Rigét<sup>1</sup>  
Rune Dietz<sup>1</sup>  
Christian Sonne<sup>1</sup>  
Tanja Krüger<sup>2</sup>  
Eva Bonefeld-Jørgensen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aarhus Universitet, Institut for Bioscience

<sup>2</sup> Aarhus Universitet, Centre for Arctic Health, Institute for Public Health



# Datablad

- Serietitel og nummer: Teknisk rapport fra DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi nr. 34
- Titel: Fysiologisk baseret farmaco-kinetisk modellering af kontaminanter i mennesker  
Undertitel: - et redskab som kan forbedre vurdering af belastning og effekter af kontaminanter på arktiske befolkningsgrupper
- Forfattere: Kim Gustavson<sup>1</sup>, Frank Rigét<sup>1</sup>, Rune Dietz<sup>1</sup>, Christian Sonne<sup>1</sup>, Tanja Krüger<sup>2</sup> & Eva Bonefeld-Jørgensen<sup>2</sup>
- Institutioner: <sup>1</sup>Aarhus Universitet, Institut for Bioscience  
<sup>2</sup>Aarhus Universitet, Centre for Arctic Health, Institute for Public Health
- Udgiver: Aarhus Universitet, DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi ©  
URL: <http://dce.au.dk>
- Udgivelsesår: Februar 2014  
Redaktion afsluttet: Januar 2014  
Faglig kommentering: Susanne Boutrup og Peter Aastrup
- Finansiel støtte: Nærværende rapport er finansieret af Miljøstyrelsen via Dancea programmet for miljøstøtte til Arktis (J.nr. 112-00142). Rapportens resultater og konklusioner er forfatterens egne og afspejler ikke nødvendigvis Miljøstyrelsens holdninger
- Bedes citeret: Gustavson, K., Rigét, F., Dietz, R., Sonne, C., Krüger, T. & Bonefeld-Jørgensen, E. 2014. Fysiologisk baseret farmaco-kinetisk modellering af kontaminanter i mennesker - et redskab som kan forbedre vurdering af belastning og effekter af kontaminanter på arktiske befolkningsgrupper. Aarhus Universitet, DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi, 30 s. - Teknisk rapport fra DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi nr. 34  
<http://dce2.au.dk/pub/TR34.pdf>
- Gengivelse tilladt med tydelig kildeangivelse
- Sammenfatning: Projektets overordnede formål er at belyse anvendeligheden af PBPK modellering i vurderingen af kontaminanter belastningen af befolkningsgrupper i arktiske områder. En konklusion i projektet er at PBPK modellering kan være et stærkt værktøj i vurderingen af belastningen og effekter af kontaminanter i arktiske befolkningsgrupper, herunder belastning af lever, nyre, blod, muskel- og fedtvæv. Det anbefales at PBPK modellering bliver inddraget i AMAPs Human Health Assessment.
- Emneord: Fysiologisk baseret farmacokinetisk modellering, PBPK, Miljøgifte, Arktis, Befolkningsgrupper, AMAP, Sundhed.
- Layout: Grafisk Værksted, AU Silkeborg  
Foto forside: Foto: Rune Dietz
- ISBN: 978-87-7156-057-2  
ISSN (elektronisk): 2244-999X
- Sideantal: 30
- Internetversion: Rapporten er tilgængelig i elektronisk format (pdf) som  
<http://dce2.au.dk/pub/TR34.pdf>

# Indhold

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Resume og anbefaling</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2</b> | <b>Baggrund og mål</b>  | <b>7</b>  |
| <b>3</b> | <b>Udvalgte data</b>  | <b>9</b>  |
| 3.1      | Fødevalg og POPer i blod  | 9         |
| 3.2      | POPer i udvalgte dyr fra traditionelle fødeemner  | 9         |
| 3.3      | Beregning af det daglige indtag af POPer gennem den traditionelle grønlandske kost            | 10        |
| 3.4      | POP koncentrationer i blod  | 11        |
| 3.5      | Beregnet daglig indtag (ng/dag) af POPer  | 12        |
| <b>4</b> | <b>Statistiske korrelationer mellem POPer i blod og det beregnede daglige indtag af POPer</b> | <b>15</b> |
| 4.1      | Qaanaaq   | 15        |
| 4.2      | Qeqertarsuaq  | 16        |
| 4.3      | Nuuk  | 17        |
| 4.4      | Narsaq  | 18        |
| 4.5      | Del konklusioner  | 18        |
| <b>5</b> | <b>PBPK modellering</b>   | <b>19</b> |
| 5.1      | Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model  | 19        |
| 5.2      | Udvalgte resultater fra PBPK modellering  | 19        |
| 5.3      | Delkonklusioner   | 24        |
| <b>6</b> | <b>Konklusion og anbefalinger</b>   | <b>25</b> |
|          | Anbefalinger  | 26        |
| <b>7</b> | <b>Annex PBPK-model</b>   | <b>27</b> |
| <b>8</b> | <b>Referencer</b>   | <b>28</b> |

[Tom side]

# 1 Resume og anbefaling

Eksposeringen og belastningen af mennesker for kontaminanter i det arktiske område har været belyst i en lang række studier (Johansen et al. 2004, Bonefeld-Jørgensen 2010). Ud fra kontaminantkoncentrationer i kostemner som hvaler, fugle, isbjørne, rensdyr, fisk, moskusokser og importerede fødevarer er eksposeringen af kontaminanter ud fra interviewundersøgelser opgjort for forskellige befolkningsgrupper i Arktis. I andre studier i Grønland er koncentrationen af kontaminanter i blodprøver blevet analyseret for at vurdere belastningen af forskellige befolkningsgrupper sammenholdt med kostvaner (Deutch et al 2007, Deutch et al. 2006).

Kontaminanter som via kosten indtages af mennesker vil - afhængig af stofernes iboende egenskaber - i forskellig grad blive optaget, omsat, nedbrudt, udskilt og ophobet i kroppen. Nogle kontaminanter vil over lang tid blive ophobet i fx lever, nyre eller fedtvæv, mens andre kun kortvarigt vil kunne detekteres i blodet. Sundhedsmæssigt kritiske koncentrationer kan især opbygges for kontaminanter som kun langsomt nedbrydes eller udskilles fra kroppen og derfor over lang tid koncentrerer i fx fedtvæv, nyre og lever.

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeller bruges i dag i et stort omfang af farmaceutisk industri i forbindelse med screening og udvikling af nye lægemidler (se fx <http://pbpk.org/>).

Projektets overordnede formål er at belyse anvendeligheden af PBPK modellering i vurderingen af kontaminant belastningen af befolkningsgrupper i arktiske områder. PBPK modellering kan være bindeledet mellem kontaminant eksposering via kosten og kontaminant koncentrationer i blodet hos arktiske befolkningsgrupper, samt være med til at estimere koncentration af kontaminanter i lever, nyre, blod, hjerne, fedtvæv m.v.

I projektet indgår data fra 40 personer i Qaanaaq indsamlet i 2003, 36 fra Qeqertarsuaq indsamlet i 2006, 20 fra Nuuk indsamlet i 2005 og 22 fra Narsaq indsamlet i 2006, hvorfra der foreligger data om både kostvaner og koncentrationer af kontaminanter i blodet. For at mindske indflydelsen af alderen er alle personerne i aldersintervallet 18 til 35 år.

De i projektet gennemførte statistiske analyser og PBPK modellering indikerer følgende:

1. At der for den valgte aldersgruppe mellem 18-36 år på gennemsnits basis er en **god overensstemmelse mellem målte kontaminantkoncentrationer i blodet og de beregnede indtag** af kontaminanter via kosten.
2. At der er **signifikant korrelation** mellem kontaminantkoncentrationer i blod og indtag af kontaminanter via kosten for de undersøgte grupper fra Qeqertarsuaq, Nuuk og Narsaq. Den manglende korrelation for Qaanaaq tillægges usikkerheder og fejl i besvarelser af kostvaner.
3. Der er en **god overensstemmelse** mellem PBPK modelleret koncentrationer af kontaminanter i blod og de målte koncentrationer i blod.

4. PBPK modelberegninger indikerer, at **kontaminantkoncentration i blodet** kan øges betydeligt efter indtagelse af måltider med et højt indhold af kontaminanter (fx isbjørn, sæl, fugle og hval). For personer, som har en høj belastning af kontaminanter ophobet gennem mange år, påvirkes koncentrationen i blodet ikke nævneværdigt af et måltid. Ovennævnte resultater fra PBPK modelleringen indikerer, at der ved vurderingen af data for kontaminantkoncentrationen i blodet bør tages højde for størrelsen af den interne belastning af pågældende kontaminant og stoffets iboende egenskaber i forhold til ophobning, udskillelse, nedbrydning, fordeling m.m. i kroppen.
5. POP kontaminanter, som indtages via kosten vil i forskellig grad, blive ophobet i kroppen og øge den interne belastning. **Et bemærkelsesværdigt resultat fra PBPK modelleringen** er den relativt lille andel af kontaminanter i kosten, som bliver ophobet i kroppen. PBPK modelberegninger angiver således, at kun 0,5 % af det indtagne oxychlordan blev ophobet i kroppen, mens 34,5 % af det indtagne PCB-153 bliver ophobet i kroppen. Tilsvarende er det kun 2,9 % af det indtagne DDE og PCB-99 der ophobes i kroppen.
6. Et andet bemærkelsesværdigt resultat fra PBPK modelleringen er den **relativt store udskillelse** af kontaminanter, som sker via udåndingsluften. Næst største udskillelse er via urinen og udskillelse via fæces er kun betydelig for højkloreret PCB-153.
7. Koncentrationen af kontaminanter i kroppen afspejler dels hvad der indtages via føden og dels den interne belastning fra ophobede kontaminanter, der er sket over årene. Modelberegninger indikerer, at **ophobningen** af kontaminanter i kroppen er 2-6 gange hurtigere end henfaldet efter et skift til en kost med et lavt indhold af kontaminanter. Med andre ord så kan der være betydelig intern belastning adskillige år efter en omlægning til kost med et lavt kontaminant indhold.
8. Ud over at PBPK modellering kan være et **værdifuldt værktøj** i vurderingen af målte kontaminant koncentrationer i blod kan PBPK modellering også bruges til beregning af belastning og vurdering af mulige effekter i lever, nyre, nervesystem m.m.
9. **Det anbefales**, at PBPK modellering bliver inddraget i AMAPs Human Health Assessment. Med anvendelse af PBPK modellering er det muligt at integrere monitoringsdata for kontaminantkoncentrationer i blod og fødeemner/kost, samt forbedre videns- og vurderingsgrundlaget for belastning af kritiske organer og effekter af POP-kontaminanter på sundheden i arktiske befolkningsgrupper. Tilsvarende de i projektet opstillede PBPK modeller for PCB-99, PCB-153, Oxychlordan og DDE anbefales, at der opstilles PBPK modeller for kviksølv, som også er i fokus under AMAPs Human Health Assessment.



## 2 Baggrund og mål

Eksposeringen af kontaminanter og belastningen af mennesker i det arktiske område har været belyst i en lang række studier og rapporter (AMAP Human Health Assessment 2009, SAM-TREND 2012, Johansen et al. 2004, Gilman et al. 2009, Bonefeld-Jørgensen 2010). Bonefeld-Jørgensen et al. (2010) viste, at der er god overensstemmelse mellem det tidsmæssige forløb af kontaminantkoncentrationer i blod hos grønlandere og i ringsæl spæk, som udgør en vigtig del af den traditionelle kost. Ud fra kontaminantkoncentrationer i kostemner såsom hvaler, sæler, fugle, isbjørne, fisk, rensdyr, moskusokser og importerede fødevarer er eksposeringen ud fra interviewundersøgelser opgjort for forskellige befolkningsgrupper i Grønland (Deutch et al 2006, SAM-TREND 2012). I andre studier er koncentrationen af kontaminanter i blodprøver blevet analyseret for at vurdere belastningen af forskellige befolkningsgrupper i Grønland (Deutch et al 2006; Deutch et al 2007; Bonefeld-Jørgensen 2010). Af etiske og praktiske årsager foreligger der primært data for koncentrationer i blod og kun få eller ingen data for koncentrationer af kontaminanter i fedtvæv, lever, nyre, hjerne hos befolkningsgrupper i arktiske områder - data der ellers ville kunne styrke vurderingen af den aktuelle belastning og mulige sundhedseffekter.

Kontaminanter, som via kosten indtages af mennesker vil - afhængig af stofernes fysisk-kemiske egenskaber - i forskellig grad blive optaget, omsat, nedbrudt og ophobet eller udskilt fra kroppen. Nogle kontaminanter vil kunne måles i blodet og over tid blive ophobet i fx fedtvæv eller organer som lever og nyrer, mens andre kontaminanter kun kortvarigt vil kunne detekteres i blodet. Sundhedsmæssigt kritiske koncentrationer opnås især for fedtopløselige stoffer, der kun langsomt nedbrydes eller udskilles fra kroppen som de højklorerede PCB'er.

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeller bruges i dag i et stort omfang af farmaceut industrien i forbindelse med screening og udvikling af nye lægemidler (se fx <http://pbpk.org/>). PBPK modeller er udviklet til at modellere metabolisme, udskillelse og ophobning af kemikalier og lægemidler i mennesker og rotter. På den måde kan man begrænse dyreforsøg samt undgå mange kostbare kemiske målinger efterfølgende. Eksisterende modeller omfatter fysiologiske funktioner og mekanistiske beskrivelser for respiratorisk udveksling, absorption over tarm-mave, omsætning og nedbrydning i lever, transport, fordelingen og koncentrationer i organer og væv (nyre, lever, hjerne, muskelvæv, fedtvæv, blod, knogler m.m.) samt udskillelse via urin, fæces og udåndingsluften. Output fra PBPK modeller er typisk koncentrationer over tid af lægemidler i organer og væv, samt en estimering af optagelse, omsætning og udskillelse.

I et tidligere DANCEA projekt er en PBPK model udviklet og anvendt i forbindelse med risikovurdering af kontaminanter i isbjørne (Sonne et al. 2009). Projektets overordnede formål er at belyse anvendeligheden af PBPK modellering i vurderingen af kontaminant belastningen af befolkningsgrupper i arktiske områder. PBPK modellering kan være bindeledet mellem kontaminant eksposering via kosten og kontaminant koncentrationer i blodet hos arktiske befolkningsgrupper, samt være med til at estimere koncentration af kontaminanter i lever, nyre, blod, hjerne, fedtvæv m.v. I projektet indgår data fra 40 personer i Qaanaaq indsamlet i 2003, 36 fra Qeqertarsuaq indsamlet i 2006, 20 fra

Nuuk indsamlet i 2005 og 22 fra Narsaq indsamlet i 2006, hvorfra der foreligger interview data for både kostvaner og målte koncentrationer af en række kontaminanter i blodet. For at mindske indflydelsen af alderen er det kun personerne i aldersintervallet 18 til 35 år der indgår i datasættet.

## 3 Udvalgte data

### 3.1 Fødevalg og POPer i blod

Med udgangspunkt i Center for Arktisk Sundhed, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet større database indeholdende resultaterne af fødevalgsundersøgelser og kontaminantkoncentrationer i blod fra befolkningsgrupper i Grønland er der udvalgt et mindre antal data til brug i nærværende studie. Individuer og indsamlingsmetoder er beskrevet i detaljer i videnskabelige publikationer (Deutch et al. 2000, 2004, 2006, 2007, Sam-Trend 2012). Alle deltagere var inuit defineret som havende to bedsteforældre født i Grønland. Deltagerne udfyldte et standardskema med spørgsmål om demografiske- og livsstilparametre. Blodprøver blev indsamlet og opbevaret i  $-80^{\circ}\text{C}$  indtil kemiske analyser af blandt andet POP koncentrationer. I dette studie blev udvalgt 40 personer fra Qaanaaq indsamlet i 2003, 36 fra Qeqertarsuaq indsamlet i 2006, 20 fra Nuuk indsamlet i 2005 og 22 fra Narsaq indsamlet i 2006. For at mindske indflydelsen af alderen er det kun personerne i aldersintervallet 18 til 35 år der indgår i datasættet.

Plasmaprøver blev analyseret for en række POPer hvoraf PCB-99, PCB-153, *p,p'*-DDE, HCB og oxychlordan er udvalgt i dette studie. De udvalgte POPer er fedtopløselige stoffer, der bliver ophobet i fedt hos dyr og mennesker. Analyserne blev foretaget med gaskromatografi ved Centre de Toxicologie, Quebec, Canada (AMAP 2009, Deutch et al. 2007, Butler et al. 2003), som er et certificeret laboratorium af Canadian Association for Environmental Analytical Laboratories. Alle POP værdier er justeret til plasma fedtindhold og rapporteret som ng/g fedtvægt.

### 3.2 POPer i udvalgte dyr fra traditionelle fødeemner

I årene omkring 2000 blev et omfattende studie gennemført af koncentrationer af kontaminanter i de vigtigste traditionelle grønlandske kostemner (Johansen et al. 2004a, 2004b, 2009). Studiet omfattede muskel, lever, nyre og spæk prøver fra forskellige arter af fisk, havfugle, sæler og hvaler samt terrestriske dyr som fugle, lam, moskus okse og rensdyr. Prøverne blev indsamlet hovedsagelig i central vest Grønland fra Qaqortoq i syd til Qeqertarsuaq i nord på de lokale markeder (brættet) i årene 1998-2001.

Prøverne blev analyseret af The National Laboratory for Environmental Testing, Burlington, Canada. Laboratoriet har deltaget i QUASIMEME studier såvel som forskellige Canadiske laboratorium kalibreringssammenligninger (Johansen et al. 2004). POP koncentrationer er angivet i ng/g vådvægt.

Isbjørne indgik ikke i undersøgelsen af POP koncentrationer i traditionelle fødeemner som blev gennemført i årene 1998 til 2001. Derfor har vi brugt isbjørne POP-koncentrationer som gennemsnittet for den nordlige og sydlige del af Baffin Island (Verreault et al. 2005).

### 3.3 Beregning af det daglige indtag af POPer gennem den traditionelle grønlandske kost

Grupperingerne af kostemnerne i studierne beskrevet ovenfor (kostundersøgelsen og undersøgelsen af kontaminanter i kosten) dækkede i flere tilfælde over flere arter. Det har derfor været nødvendigt at gøre en række forudsætninger for at kunne beregne det daglige indtag af POPer gennem den traditionelle grønlandske kost. For eksempel opererede kostundersøgelsen med antal sæl måltider pr. måned, mens undersøgelsen af kontaminanter opererede med POP koncentrationer i forskellige sælarter.

Nedenstående beskriver de forudsætninger som ligger til grund for beregningerne af det daglige indtag af POP koncentrationer fra den traditionelle grønlandske kost.

#### 3.3.1 Kost spørgeundersøgelsen

Den grundlæggende parameter i kost interviewundersøgelsen er antallet af måltider pr. måned fordelt på forskellige kostemner. Følgende måltidsstørrelser er anvendt baseret på Deutch et al. 2007.

|                 | Pr. måned |
|-----------------|-----------|
| Sæl kød         | 200 g     |
| Sæl spæk        | 20 g      |
| Sæl lever       | 50 g      |
| Hvidhval kød    | 50 g      |
| Hvidhval spæk   | 10 g      |
| Finhval kød     | 50 g      |
| Finhval spæk    | 10 g      |
| Narhval kød     | 50 g      |
| Narhval spæk    | 10 g      |
| Mattak          | 10 g      |
| Tørret hval     | 50 g      |
| Lam             | 150 g     |
| Rensdyr         | 150 g     |
| Moskus okse     | 200 g     |
| Fugle           | 50 g      |
| Hvalros         | 200 g     |
| Isbjørn         | 200 g     |
| Lodde           | 10 g      |
| Laks/fjeldørred | 200 g     |
| Hellefisk       | 200 g     |
| Torsk           | 200 g     |
| Rejer           | 20 g      |
| Kammuslinger    | 20 g      |
| Sild            | 20 g      |

Der er derefter for måltider forudsat følgende:

Sælmåltider er fordelt på følgende arter afhængigt af distrikt (fordelinger stammer fra biolog Aqqula Rosing-Asvid, Naturinstituttet):

|               |  |
|---------------|--|
| Qaanaaq:      | 34 % ringsæl, 33 % grønlandssæl, 33 % klapmyds |
| Qeqertarsuaq: | 100 % grønlandssæl                             |
| Nuuk:         | 100 % grønlandssæl                             |
| Narsaq:       | 67 % ringsæl, 33 % grønlandssæl.               |

De følgende opdelinger mellem beslægtede arter baseret på et erfaringsgrundlag har været nødvendige. Fuglemåltider er for alle områder fordelt på 70 % kortnæbbet lomvie og 30 % edderfugl. For laks er der for områderne Qaanaaq og Qeqertarsuaq anvendt fjeldørred og for områderne Nuuk og Narsaq en fordelingsnøgle på 70 % fjeldørred og 30 % laks.

### 3.4 POP koncentrationer i blod

Tabel 1 viser gennemsnitsalder og POP koncentrationer med videre i blod for befolkningsgrupper i de udvalgte 4 distrikter. Gennemsnitsalderen i datasættet i de fire distrikter er meget ens og varierer fra 24,5 år i Narsaq til 27,6 år i Qeqertarsuaq. Gennemsnits-koncentrationerne af de fem udvalgte POPer (PCB-99, PCB-153, DDE, HCB og oxychlordan) er markant højere i Qaanaaq (en faktor 2 eller mere) end i de tre øvrige distrikter. Dette kan skyldes, at befolkningen i Qaanaaq i højere grad lever af traditionelle fødeemner af specielt havpattedyr. Derimod er forskellene mellem de tre øvrige distrikter mindre, dog med en tendens til at gennemsnitskoncentrationerne er lavere i Nuuk end i Qeqertarsuaq og Narsaq. På trods af lidt højere aldersgennemsnit i Nuuk lever befolkningen nok generelt mindst af de traditionelle fødeemner fra fangst og fiskeri, dog findes der også i Nuuk befolkningsgrupper som holder fast i den traditionelle livsstil. Det fremgår imidlertid også, at der i alle distrikter og for alle POPer forekommer meget stor variation i blodkoncentrationer mellem de undersøgte personer.

**Tabel 1.** Fordeling af alder og POP-koncentrationer ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  lipid vægt) i inuit blod fra distrikterne Qaanaaq, Qeqertarsuaq, Nuuk og Narsaq.

|                             | Age   | PCB-99 | PCB-153 | DDE     | HCB    | Oxychlordan |
|-----------------------------|-------|--------|---------|---------|--------|-------------|
| <b>Qaanaaq (N=40):</b>      |       |        |         |         |        |             |
| Gennemsnit                  | 27,1  | 77,4   | 541     | 749     | 168    | 238         |
| Spredning                   | 5,9   | 66,1   | 452     | 676     | 133    | 231         |
| Min-max                     | 18-35 | 4-364  | 30-2070 | 28-4032 | 13-656 | 5-1032      |
| N                           | 40    | 40     | 40      | 40      | 40     | 40          |
| <b>Qeqertarsuaq (N=36):</b> |       |        |         |         |        |             |
| Gennemsnit                  | 27,6  | 28,7   | 176     | 452     | 121    | 70,9        |
| Spredning                   | 5,0   | 30,1   | 160     | 432     | 138    | 95,0        |
| Min-max                     | 20-35 | 1-154  | 22-738  | 34-2154 | 12-646 | 4-446       |
| N                           | 36    | 36     | 36      | 36      | 36     | 36          |
| <b>Nuuk (N=20):</b>         |       |        |         |         |        |             |
| Gennemsnit                  | 30,6  | 19,5   | 136     | 336     | 55,8   | 30,1        |
| Spredning                   | 5,0   | 14,3   | 111     | 295     | 33,2   | 27,2        |
| Min-max                     | 19-35 | 7-62   | 51-522  | 95-1304 | 25-159 | 4-112       |
| <b>Narsaq (N=22):</b>       |       |        |         |         |        |             |
| Gennemsnit                  | 24,5  | 26,5   | 191     | 435     | 64,5   | 46          |
| Spredning                   | 4,5   | 18,3   | 131     | 363     | 38,7   | 37,3        |
| Min-max                     | 18-34 | 5-78   | 31-609  | 79-1491 | 19-161 | 7-172       |

Som det fremgår af tabel 2 er de udvalgte POPer indbyrdes stærkt korreleret i alle fire distrikter med korrelationskoefficienter mellem 0,76 – 0,97; højeste i Qaanaaq og laveste Narsaq.

**Tabel 2.** Korrelationskoefficienter (Pearson'sprodukt-moment) mellem log-transformerede POP koncentrationer i blodprøver. Alle korrelationskoefficienter er signifikante med  $p < 0,001$ .

|                     | PCB-99 | PCB-153 | DDE  | HCB  | oxychlordan |
|---------------------|--------|---------|------|------|-------------|
| <b>Qaanaaq</b>      |        |         |      |      |             |
| PCB-99              | 1,00   | 0,93    | 0,90 | 0,90 | 0,97        |
| PCB-153             |        | 1,0     | 0,84 | 0,82 | 0,85        |
| DDE                 |        |         | 1,00 | 0,85 | 0,86        |
| HCB                 |        |         |      | 1,00 | 0,90        |
| <b>Qeqertarsuaq</b> |        |         |      |      |             |
| PCB-99              | 1,00   | 0,9     | 0,91 | 0,92 | 0,93        |
| PCB-153             |        | 1,00    | 0,92 | 0,90 | 0,95        |
| DDE                 |        |         | 1,00 | 0,86 | 0,92        |
| HCB                 |        |         |      | 1,00 | 0,96        |
| <b>Nuuk</b>         |        |         |      |      |             |
| PCB-99              | 1,00   | 0,92    | 0,91 | 0,83 | 0,86        |
| PCB-153             |        | 1,00    | 0,92 | 0,80 | 0,82        |
| DDE                 |        |         | 1,00 | 0,84 | 0,89        |
| HCB                 |        |         |      | 1,00 | 0,84        |
| <b>Narsaq</b>       |        |         |      |      |             |
| PCB-99              | 1,00   | 0,88    | 0,92 | 0,81 | 0,87        |
| PCB-153             |        | 1,00    | 0,89 | 0,70 | 0,94        |
| DDE                 |        |         | 1,00 | 0,77 | 0,86        |
| HCB                 |        |         |      | 1,00 | 0,76        |

### 3.5 Beregnet daglig indtag (ng/dag) af POPer

Tabel 3 viser gennemsnitsalder og beregnede indtag af POPer per dag med udgangspunkt i de oplyste måltider per måned og koncentrationerne i traditionelle føde emner. Som det fremgår, er indtaget af de udvalgte POPer markant højere i Qaanaaq sammenlignet med de tre øvrige distrikter, hvilket afspejles i POP koncentrationerne i blodprøverne. Der var ikke signifikante forskelle i POP-koncentrationerne i blodet mellem de tre øvrige distrikter på trods af at der er en klar tendens til at indtaget er større i Qeqertarsuaq end Nuuk og Narsaq. Ligesom det er tilfældet med POPer i blodet er der store individuelle variationer i indtaget af POPer.

**Tabel 3.** Basis statistik af alder og beregnet indtag af POPer (ng/dag) af befolkningsgrupper fra distrikterne Qaanaaq, Qeqertarsuaq, Nuuk og Narsaq. For at mindske indflydelsen af alderen er det kun personerne i aldersintervallet 18 til 35 år der indgår i datasættet.

|                            | Age   | PCB-99   | PCB-153  | DDE       | HCB      | oxychlordan |
|----------------------------|-------|----------|----------|-----------|----------|-------------|
| <b>Qaanaaq (N=40)</b>      |       |          |          |           |          |             |
| Gennemsnit                 | 27,1  | 2177     | 7860     | 5696      | 2033     | 11794       |
| Spredning                  | 5,9   | 3681     | 14866    | 8377      | 3011     | 24087       |
| Min-max                    | 18-35 | 38-15645 | 78-63865 | 215-44595 | 63-12723 | 62-104002   |
| <b>Qeqertarsuaq (N=36)</b> |       |          |          |           |          |             |
| Gennemsnit                 | 27,6  | 207      | 552      | 1127      | 408      | 665         |
| Spredning                  | 5,0   | 286      | 1026     | 1352      | 487      | 1618        |
| Min-max                    | 20-35 | 1-1146   | 1-4522   | 3-6214    | 3-2155   | 1-7176      |
| <b>Nuuk (N=20)</b>         |       |          |          |           |          |             |
| Gennemsnit                 | 30,6  | 137      | 282      | 930       | 305      | 256         |
| Spredning                  | 5,0   | 135      | 298      | 930       | 272      | 260         |
| Min-max                    | 19-35 | 2-481    | 2-1189   | 3-3423    | 6-868    | 1-932       |
| <b>Narsaq (N=22)</b>       |       |          |          |           |          |             |
| Gennemsnit                 | 24,5  | 132      | 281      | 1011      | 200      | 313         |
| Spredning                  | 4,5   | 149      | 336      | 1233      | 186      | 403         |
| Min-max                    | 18-34 | 1-505    | 12-1091  | 8-4033    | 13-726   | 4-1304      |

Ligesom det er tilfældet med POPer i blod prøverne (Tabel 2) er det beregnede daglige indtag af POPer stærkt indbyrdes korreleret ( $r= 1,00$  til  $0,85$ ) (Tabel 4).

**Tabel 4.** Korrelationskoefficienter (Pearson's produkt-moment) mellem de målte POP værdier i blodprøver og de log-beregne POP mængde indtag per dag fra den traditionelle kost, Alle korrelationskoefficienter er signifikante med  $p < 0,001$ .

|                      | PCB-99 | PCB-153 | DDE  | HCB  | oxychlordan |
|----------------------|--------|---------|------|------|-------------|
| <b>Qaanaaq:</b>      |        |         |      |      |             |
| PCB-99               |        | 0,99    | 0,91 | 0,95 | 0,98        |
| PCB-153              |        |         | 0,88 | 0,93 | 1,00        |
| DDE                  |        |         |      | 0,92 | 0,85        |
| HCB                  |        |         |      |      | 0,93        |
| <b>Qeqertarsuaq:</b> |        |         |      |      |             |
| PCB-99               |        | 0,99    | 0,98 | 0,98 | 0,99        |
| PCB-153              |        |         | 0,95 | 0,96 | 0,99        |
| DDE                  |        |         |      | 0,98 | 0,95        |
| HCB                  |        |         |      |      | 0,96        |
| <b>Nuuk:</b>         |        |         |      |      |             |
| PCB-99               |        | 1,00    | 0,99 | 1,00 | 0,99        |
| PCB-153              |        |         | 0,99 | 0,99 | 0,99        |
| DDE                  |        |         |      | 0,98 | 1,00        |
| HCB                  |        |         |      |      | 0,98        |
| <b>Narsaq:</b>       |        |         |      |      |             |
| PCB-99               |        | 0,97    | 0,99 | 0,93 | 0,98        |
| PCB-153              |        |         | 0,98 | 0,90 | 0,99        |
| DDE                  |        |         |      | 0,91 | 0,99        |
| HCB                  |        |         |      |      | 0,88        |

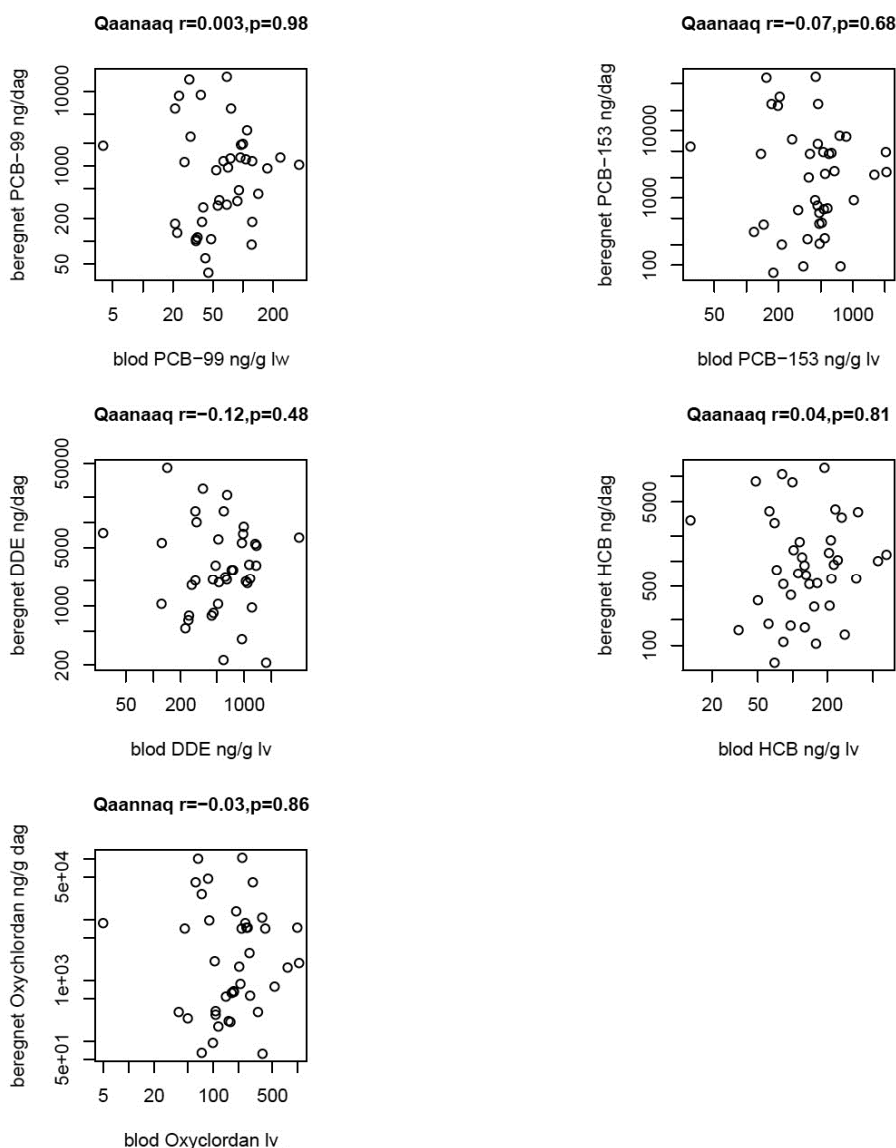


## 4 Statistiske korrelationer mellem POPer i blod og det beregnede daglige indtag af POPer

### 4.1 Qaanaaq

For befolkningsgruppen i Qaanaaq er der ingen signifikante korrelationer mellem POP koncentrationen i blodprøverne og det beregnede indtag af POPer med den traditionelle føde (Figur 1). Dog har personer fra Qaanaaq de højeste POP koncentrationer i blodet og har det højeste daglige indtag fra de traditionelle fødeemner, hvilket kan påvirke disse beregninger (se SAM-TREND-rapport).

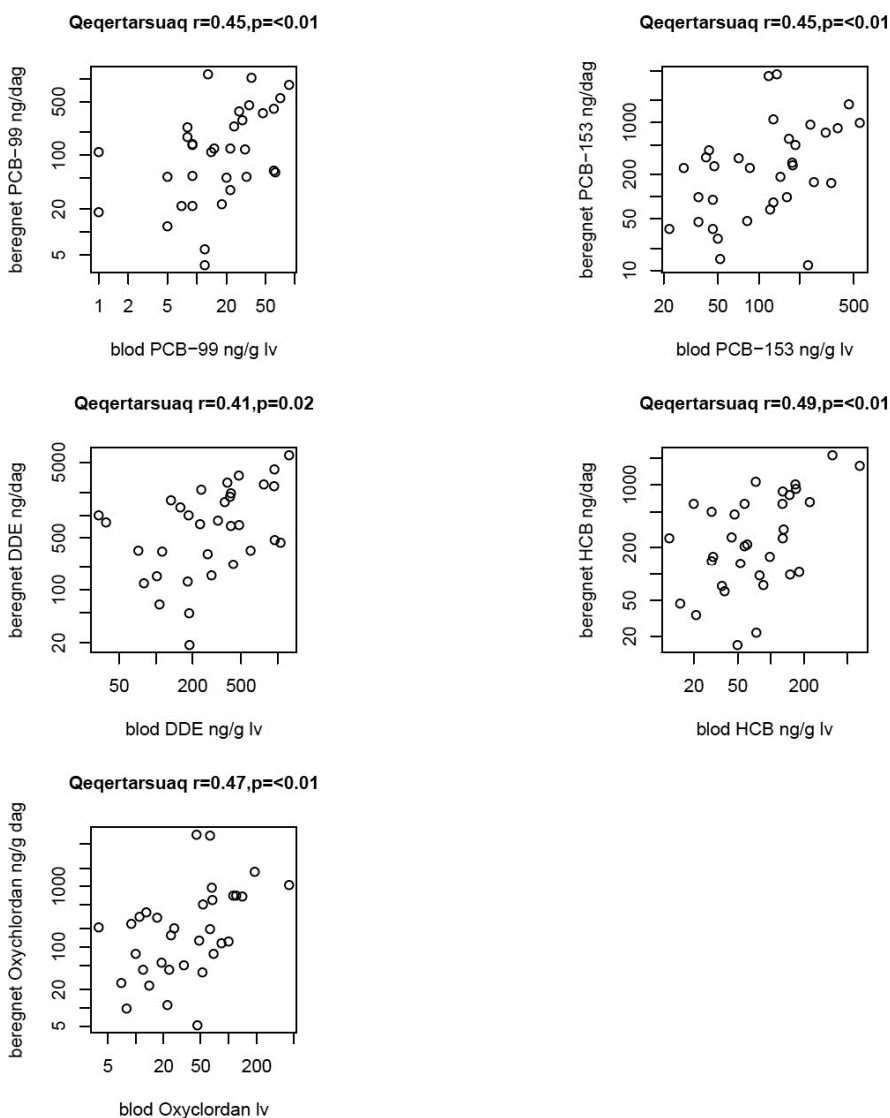
**Figur 1.** Plot af POP koncentrationer i blodprøverne og det beregnede daglige indtag af POPer for personer i Qaanaaq.  $r$  betegner korrelationskoefficienten og  $p$  angiver signifikansniveauet (sandsynligheden for at korrelationen er 0). 40 personer indgår i datasættet. Bemærk at akserne er logaritmiske.



## 4.2 Qeqertarsuaq

For befolkningsgruppen i Qeqertarsuaq er der ligeledes ingen signifikant korrelation mellem POP koncentrationen i blodprøverne og det beregnede indtag af POPer via den traditionelle føde. Dette skyldes især 3 individer, som har et meget lavt beregnet indtag af POPer samtidig med relativt høje POP koncentrationer i blodet. Betragtes disse tre personer som afvigere pga. fejlagtige oplysninger om kostvaner og dermed udelukkes fra korrelationsanalyserne, så er alle korrelationerne signifikante (Figur 2) og med korrelationskoefficienter på omkring 0,45.

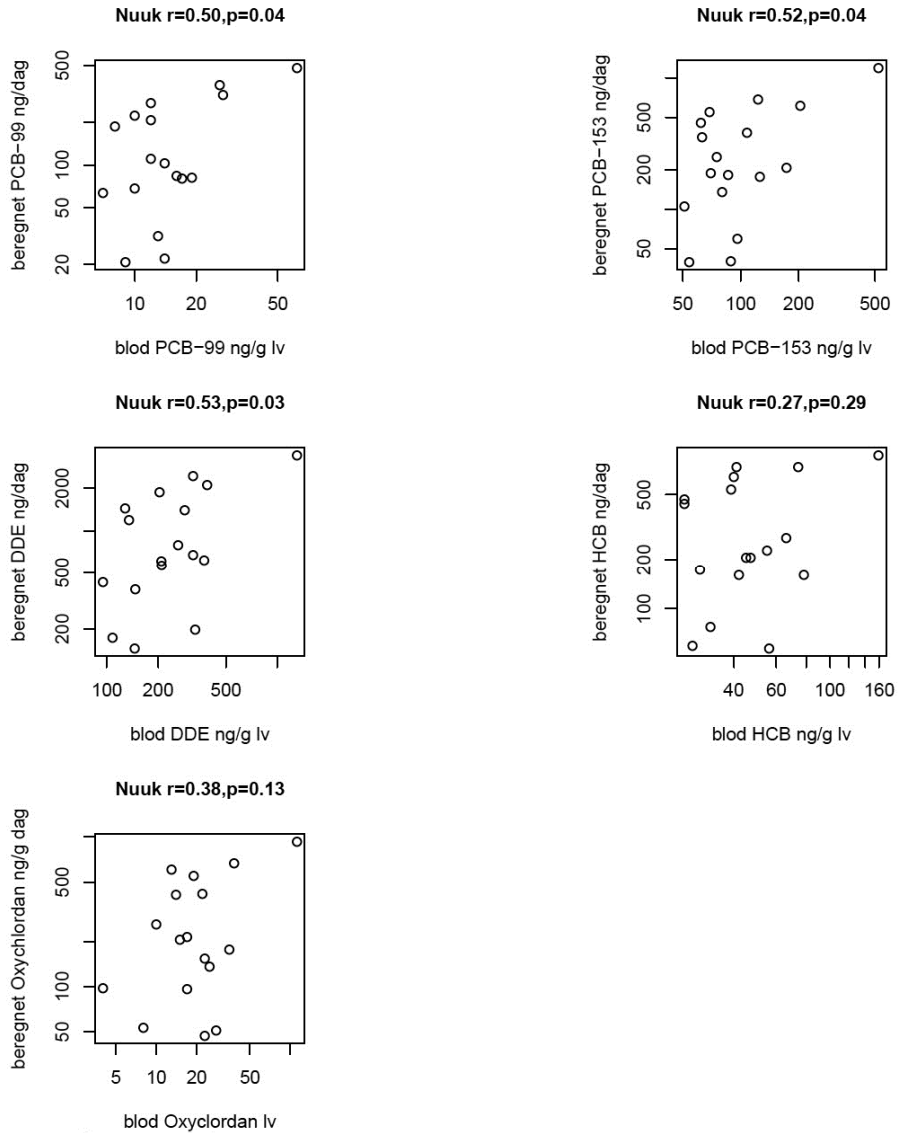
**Figur 2.** Plot af POP koncentrationer i blodprøverne og det beregnede daglige indtag af POPer for personer fra Qeqertarsuaq.  $r$  betegner korrelationskoefficienten og  $p$  angiver signifikansniveauet. 33 personer indgår i datasættet. Bemærk at akserne er logaritmiske.



### 4.3 Nuuk

For personer i Nuuk er der som for personer i Qeqertarsuaq ikke en signifikant korrelation mellem POP koncentrationen i blodprøverne og det beregnede indtag af POPer via den traditionelle føde. Men også i Nuuk er der 3 individer som har et meget lavt beregnet indtag af POPer samtidig med at de har relativt høje POP koncentrationer i blodet. Fjernes disse 3 individer med det laveste beregnede indtag af POPer så er flere af korrelationerne signifikante (Figur 3).

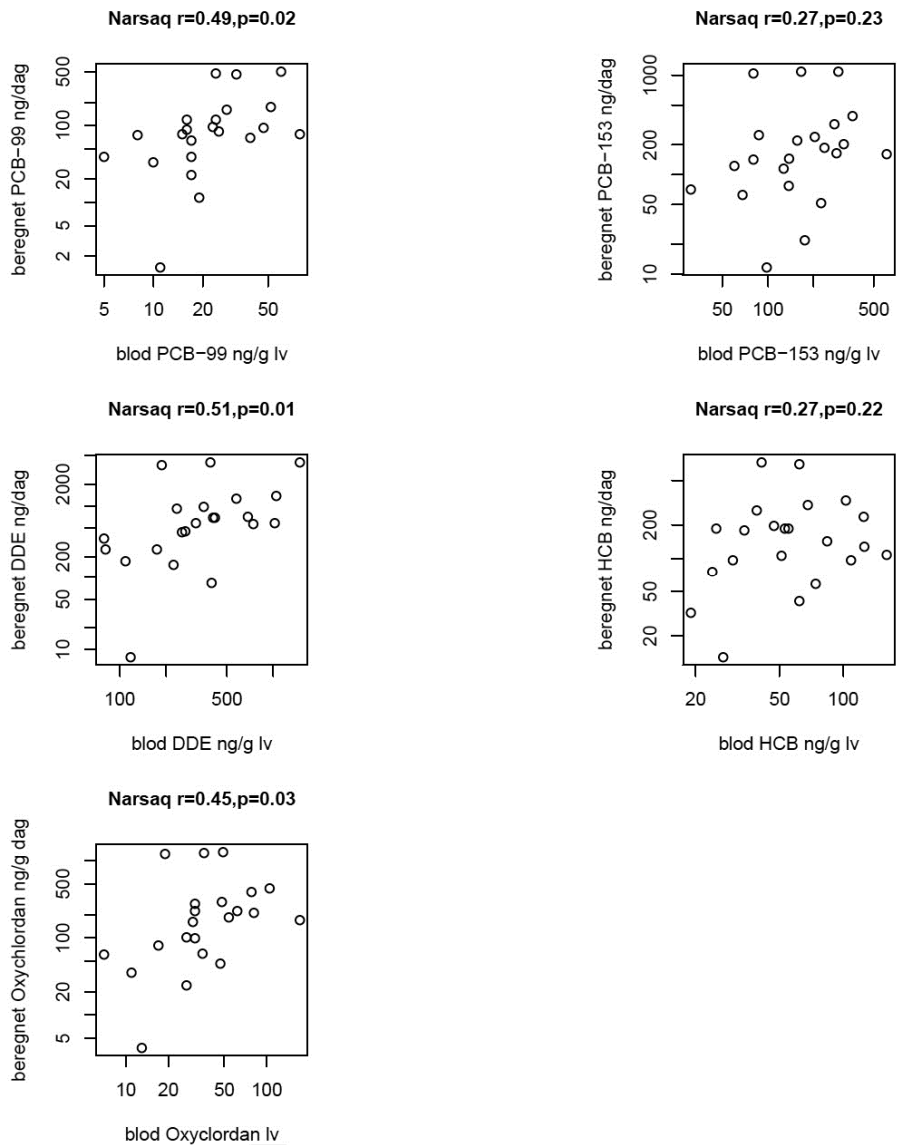
**Figur 3.** Plot af POP koncentrationer i blodprøverne og det beregnede daglige indtag af POPer for mennesker fra Nuuk.  $r$  betegner korrelationskoefficienten og  $p$  angiver signifikans niveauet. 17 personer indgår i datasættet. Bemærk at akserne er logaritmiske.



## 4.4 Narsaq

For befolkningsgruppen i Narsaq er der signifikante korrelationer mellem POP koncentrationen i blodprøverne og det beregnede indtag af PCB-99, DDE og oxychlordan, mens dette ikke er tilfældet for PCB-153 og HCB.

**Figur 4.** Plot af POP koncentrationer i blodprøverne og det beregnede daglige indtag af POPer for personer fra Narsaq.  $r$  betegner korrelationskoefficienten og  $p$  angiver signifikans niveauet. 22 personer indgår i datasættet. Bemærk at akserne er logaritmiske.



## 4.5 Del konklusioner

Signifikante korrelationer mellem POP koncentrationer i blod og indtag af POPer gennem den traditionelle kost fandtes for Qeqertarsuaq, Nuuk og Narsaq. For de to førstnævnte dog først efter udelukkelse af enkelte afvigende individer med meget høje værdier i blodet samtidig med et meget lille indtag gennem kosten. Derimod fandtes ingen korrelation for personer i Qaanaaq, hvilket kan være pga. af de har det højeste niveau af akkumuleret POPs og derfor vil indtag af de interview-basrede beregninger af indtag af marine fødevarer/POP have en mindre påvirkning på de målte blod niveauer.

## 5 PBPK modellering

### 5.1 Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeller bruges i stort omfang af farmaceutisk industri i forbindelse med screening og udvikling af nye lægemidler (se fx <http://pbpk.org/>). PBPK modelleringen i nærværende projekt er baseret på en model udviklet af Canadian Environmental Modeling Centre, Trent University (Cahill et al. 2003).

I modellerne beskrives metabolisme, udskillelse, ophobning af stofferne ud fra stoffernes fysiske og kemiske egenskaber. I modellen indgår fordelingskoefficienter  $\log K_{ow}$  (fordelingskoefficient octanol/water som er et udtryk for stoffes egenskab til at blive bundet/ophobet fedtstof) og  $\log K_{aw}$  (fordelingskoefficient air/water som er et udtryk for stoffets fordeling mellem luft og vand) og molekylvolumen (et udtryk for stoffets diffusion i forskellige medier). De anvendte konstanter for de enkelte kontaminanter er angivet i Tabel 5.

**Tabel 5.** Stofspecifikke konstanter som er anvendt i PBPK modellerne.  $\log K_{ow}$  og  $\log K_{aw}$  er hentet fra EPI-Win -US-EPA, molekylvolumen er beregnet ud fra stoffernes smiles notation i websoftware. (<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>). Metabolismehastigheden er estimeret værdier ved iteration.

| Stof             | CAS-Nr      | Molekyle<br>Vægt<br>(g/ mol) | Molekyle<br>volumen<br>(cm <sup>3</sup> /mol) | Log K <sub>ow</sub> | Log K <sub>aw</sub> | Rate for<br>metabolisme<br>(h <sup>-1</sup> ) |
|------------------|-------------|------------------------------|---|---------------------|---------------------|---|
| <i>p,p'</i> -DDE | 72-55-9     | 318,0                        | 237,0   | 6,0                 | -2,8                | 0,8   |
| HCB              | 118-74-1    | 284,8                        | 165,0   | 5,9                 | -1,2                | 0,8   |
| PCB-153          | 35065-27-1  | 360,8                        | 237,0   | 7,6                 | -3,0                | 0,1   |
| PCB-99           | 38380-01-7  | 326,0                        | 223,0   | 7,0                 | -2,4                | 1   |
| Oxychlorthane    | 27304-13-8. | 423,0                        | 247,0   | 5,5                 | -5,5                | 5   |

Baseret på generisk PBPK model for mennesket er individuelle modeller opstillet for hvert af de udvalgte modelstoffer. I modellerne indgår biometriske data for vægt, volumen af organer, gennemstrømningshastighed m.m. I den opsatte model er beregnet på et 70 kg stort menneske med tilsvarende gennemsnitstørrelse og volumener af organer, væv, blod osv. Modellen er "fodret" med den daglige mængde kontaminant som er beregnet ud fra kostsammensætning og kontaminantkoncentrationen i de enkelte fødeemner (se referencer i afsnit 2). I modellen indgår desuden den hastighed for metabolisme, hvormed stoffet omsættes/nedbrydes i kroppen (Tabel 5). Output fra PBPK modeller er typisk kontaminantkoncentrationer over tid i blod, lever, nyre, fedtvæv, samt en massebalance for optagelse, omsætning og udskillelse af kontaminant. Se yderligere beskrivelse af PBPK model i Annex.

### 5.2 Udvalgte resultater fra PBPK modellering

#### 5.2.1 Modelresultatet – koncentration i blod, fedtvæv, lever og muskel

PBPK modellen er "fodret" med de beregnede gennemsnits- og maksimum indtag af kontaminanter (se Tabel 3). Nedenfor er angivet modelresultater for modelstofferne for befolkningsgruppe ved Qaanaaq (Tabel 6) som er den **mest belastede befolkningsgruppe i datasættet**. De modellerede koncentrationer er for en person som over en 30-årig periode har fået den angivne daglige dosis af kontaminant via føden. Der er regnet med en person på 70 kg.

**Tabel 6.** PBPK modelresultater for befolkningsgruppe ved Qaanaaq.

| Qaanaaq<br>PCB-153 | Beregnet indtag via Modelleret koncentration - 30 år gammelt individ |          |                 |        |       |        |
|--------------------|--|----------|-----------------|--------|-------|--------|
|                    | kosten   |          | (ng/g våd vægt) |        |       |        |
|                    | µg/dag   | nmol/dag | Blod            | Fedt   | Lever | Muskel |
| Gennemsnit         | 7,8  | 21,8     | 1,4             | 313,0  | 17,7  | 13,4   |
| Max                | 63,9   | 177,0    | 10,0            | 2350,0 | 137,0 | 88,8   |

| Qaanaaq<br>oxychlordan | Beregnet indtag via Modelleret koncentration - 30 år gammelt individ |          |                 |        |       |        |
|------------------------|--|----------|-----------------|--------|-------|--------|
|                        | kosten   |          | (ng/g våd vægt) |        |       |        |
|                        | µg/dag   | nmol/dag | Blod            | Fedt   | Lever | Muskel |
| Gennemsnit             | 11,8   | 27,9     | 0,03            | 5,4    | 0,3   | 0,2    |
| Max                    | 104,0  | 246,0    | 0,2             | 2350,0 | 137,0 | 1,8    |

| Qaanaaq<br>p,p'-DDE | Beregnet indtag via Modelleret koncentration - 30 år gammelt individ |          |                 |       |       |        |
|---------------------|--|----------|-----------------|-------|-------|--------|
|                     | kosten   |          | (ng/g våd vægt) |       |       |        |
|                     | µg/dag   | nmol/dag | Blod            | Fedt  | Lever | Muskel |
| Gennemsnit          | 5,7  | 17,9     | 0,1             | 25,2  | 1,5   | 1,0    |
| Max                 | 44,6   | 140,0    | 1,1             | 199,0 | 10,4  | 9,3    |

| Qaanaaq<br>PCB 99 | Beregnet indtag via Modelleret koncentration - 30 år gammelt individ |          |                 |      |       |        |
|-------------------|--|----------|-----------------|------|-------|--------|
|                   | kosten   |          | (ng/g våd vægt) |      |       |        |
|                   | µg/dag   | nmol/dag | Blod            | Fedt | Lever | Muskel |
| Gennemsnit        | 2,2  | 6,7      | 0,03            | 5,3  | 0,3   | 0,2    |
| Max               | 15,6   | 48,0     | 0,2             | 43,8 | 2,4   | 1,9    |

| Qaanaaq<br>HCB | Beregnet indtag via Modelleret koncentration - 30 år gammelt individ |          |                 |      |       |        |
|----------------|--|----------|-----------------|------|-------|--------|
|                | kosten   |          | (ng/g våd vægt) |      |       |        |
|                | µg/dag   | nmol/dag | Blod            | Fedt | Lever | Muskel |
| Gennemsnit     | 2,0  | 7,1      | 0,04            | 9,5  | 0,5   | 0,4    |
| Max            | 12,7   | 44,7     | 0,3             | 52,2 | 3,0   | 2,1    |

De modellerede koncentrationer af kontaminanterne er markant højst i fedtvævet; op til 2-3 størrelsesordner højere end koncentrationen i blodet. Koncentrationen i lever og muskelvæv er intermedier, men højst i lever.

### 5.2.2 Modelresultatet – udskillelse og ophobning

Udover at beregne koncentrationer i blod, fedtvæv, leveren, muskler m.m. angiver modellerne, hvor stor en andel af de indtagne kontaminanter som er ophobet i kroppen hhv. udskilt (se tabel 7).

**Tabel 7.** Andelen af det indtaget kontaminant som PBPK modellen estimerer vil blive udskilt via fæces, urin og udåndingsluften hhv. ophobet i kroppen.

|          | DDE  | PCB-99 | PCB-153 | Oxychlordan | HCB  |
|----------|------|--------|---------|-------------|------|
| Fæces*   | 0,1  | 0,1    | 7,8     | 0,1         | 0,1  |
| Luft*    | 75,3 | 75,4   | 44,8    | 77,3        | 74,2 |
| Urin*    | 21,6 | 21,6   | 12,8    | 22,1        | 21,3 |
| Ophobet* | 2,9  | 2,9    | 34,5    | 0,6         | 4,4  |

\*Værdier er angivet i % af den indtagne mængde kontaminant.

Modelberegningerne angiver, at kun 0,6 % af det indtagne oxychlordan bliver ophobet i kroppene, mens 34,5 % af det indtagne PCB-153 bliver ophobet i kroppen. Hovedparten af det indtagne oxychlordan udskilles via udåndingsluften og urinen. Udskillelse via fæces er kun betydelig for PCB-153.

### 5.2.3 Overensstemmelse mellem målte og modellerede koncentrationer i blod

PKBP modellering er indledningsvis fortaget med gennemsnits og maksimum værdier for befolkningsgrupperne i Qaanaaq som har de højeste blod-POP niveauer. I Tabel 8 nedenfor ses at målte og modellerede koncentrationer af kontaminanter i blod stemmer fint overens og er indenfor en faktor 2-3.

**Tabel 8.** Målte hhv. modellerede koncentrationer i blod for befolkningsgruppen i Qaanaaq. Målte værdier for blod er omregnet til vådvægt ved antagelse om indhold af 1 % fedt i blodet.

| Qaanaaq<br>PCB-153 | Målt i blod |             | Modelleret koncentration i blod<br>– 30 år gammelt individ |
|--------------------|-------------|-------------|--|
|                    | µg/kg lipid | g/g vådvægt | g/g vådvægt  |
| Gennemsnit         | 541         | 5,41E-09    | 1,39E-09   |
| Max                | 2070        | 2,07E-08    | 9,98E-09   |

| Qaanaaq<br>Oxychlordan | Målt i blod |             | Modelleret koncentration i blod<br>– 30 år gammelt individ |
|------------------------|-------------|-------------|--|
|                        | µg/kg lipid | g/g vådvægt | g/g vådvægt  |
| Gennemsnit             | 8           | 7,92E-11    | 2,62E-11   |
| Max                    | 34          | 3,44E-10    | 2,23E-10   |

| Qaanaaq<br>p,p'-DDE | Målt i blod |             | Modelleret koncentration i blod<br>– 30 år gammelt individ |
|---------------------|-------------|-------------|--|
|                     | µg/kg lipid | g/g vådvægt | g/g vådvægt  |
| Gennemsnit          | 25          | 2,50E-10    | 1,10E-10   |
| Max                 | 134         | 1,34E-09    | 1,09E-09   |

| Qaanaaq<br>PCB-99 | Målt i blod |             | Modelleret koncentration i blod<br>– 30 år gammelt individ |
|-------------------|-------------|-------------|--|
|                   | µg/kg lipid | g/g vådvægt | g/g vådvægt  |
| Gennemsnit        | 3           | 2,58E-11    | 2,55E-11   |
| Max               | 12          | 1,21E-10    | 1,96E-10   |

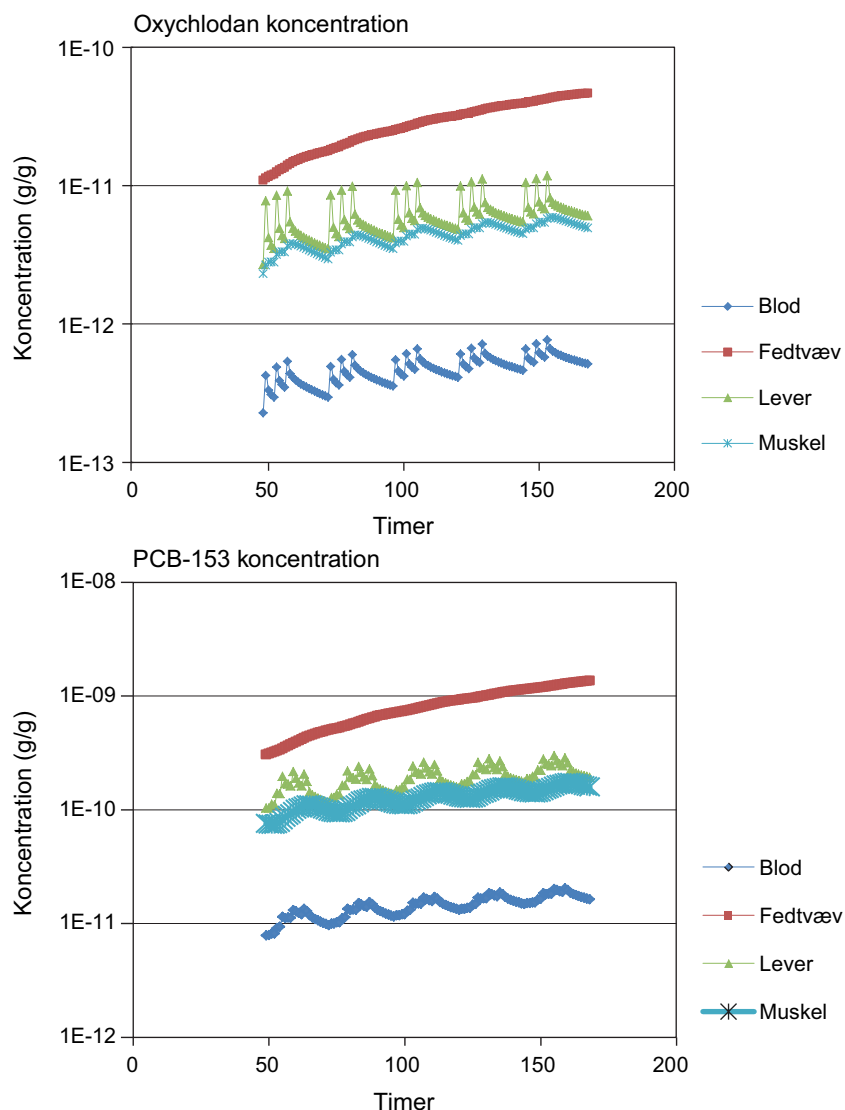
| Qaanaaq<br>HCB | Målt i blod |             | Modelleret koncentration i blod<br>– 30 år gammelt individ |
|----------------|-------------|-------------|--|
|                | µg/kg lipid | g/g vådvægt | g/g vådvægt  |
| Gennemsnit     | 6           | 5,60E-11    | 4,05E-11   |
| Max            | 22          | 2,19E-10    | 2,53E-10   |

### 5.2.4 Variationer af koncentrationer i blod beregnede ved modellering

I forhold til blodprøver er det vigtigt at kende variationen af kontaminant koncentrationen som funktion af hvornår sidste dosis af kontaminant er ind-

taget via et måltid. I figur 5 er vist de modellerede koncentrationer af oxychlordan og PCB-153 i blod, lever, muskel og adipose væv over en periode på 120 timer (5 dage). Betydelig variation over døgnet ses i blod, lever og muskel (for befolkningsgruppen i Qaanaaq), hvorimod døgnvariation i fedtvæv er relativ lille.

**Figur 5.** Variation i koncentrationerne af oxychlordan og PCB-153 i blod, lever, muskel og fedtvæv som funktion af tid og tidspunkt for indtag af kontaminanter via måltider.



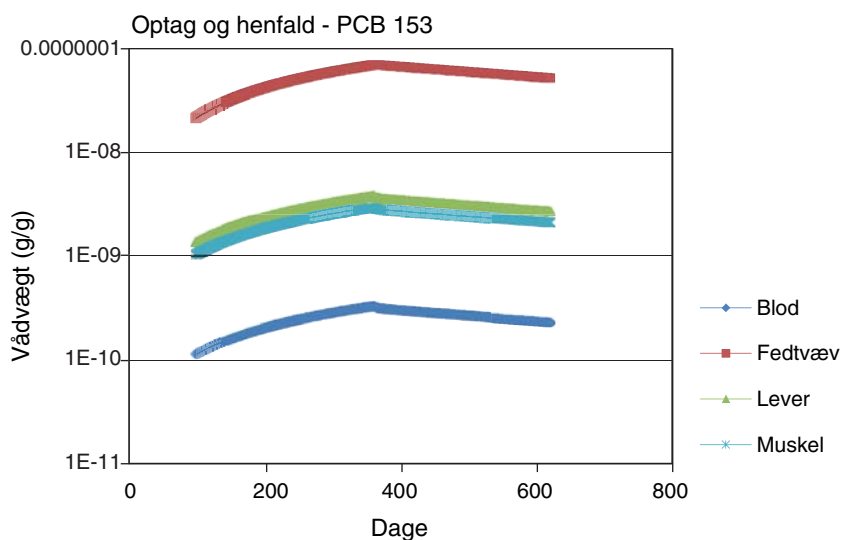
Modelberegninger indikerer at koncentrationen i blodet kan øges med op til 40 % lige efter et måltid. Det skal imidlertid bemærkes at øgningen og dermed variationen i i blodet vil være markant mindre for personer med høj intern belastning. For PCB-153, hvor der sker en betydelig ophobning i kroppen over tiden og dermed en øgning af den interne belastning, vil stigningen i blodkoncentrationen efter et måltid være nogle få procent. For stoffer med ringe ophobning og lille intern belastning som oxychlordan vil koncentration i blodet i stor grad afspejle, hvornår sidste måltid indeholdende kontaminant er indtaget.



### 5.2.5 Stigning og øgning af kontaminant i fedtvæv, lever, muskel og blod ved dosering og uden dosering

POP kontaminanter som indtages med føden vil i forskellig grad blive ophobet i kroppen. Koncentrationen i kroppen vil afspejle dels hvad der indtages via føden og dels den interne belastning fra ophobede kontaminanter. I Figur 6 er angivet stigning hhv. fald af det fedtopløselige stof PCB-153's koncentration i fedtvæv, blod og leveren (gennemsnitsperson fra Qaanaaq) i perioder med indtag af PCB-153 (frem til dag 360) og uden et indtag af PCB-153 kontaminant (fra dag 360).

**Figur 6.** I de pågældende model scenarier doseres (gennemsnits indtag for Qaanaaq) PCB-153 frem til dag 360. Fra dag 360 og fremad doseres der ikke PCB-153. Stignings rate under dosering er markant hurtigere end henfaldet efter doseringen af PCB-153 er ophørt.



Stigningsraten for ophobningen af kontaminant (fordoblingstiden  $T_2$ ) og henfaldsraten hvormed koncentrationen falder efter ophør af indtag af kontaminanter via føden (halveringstiden  $T_{1/2}$ ) beregnet ved eksponentiel regression er angivet i Tabel 9. Som det fremgår af Tabel 9 er fordoblingstiden markant kortere end halveringstiden. Det bør bemærkes at halveringstider/henfaldstiden er op til flere år. Med andre ord så er der betydelig intern belastning selv mange år efter en omlægning af kosten til fødeemner med lavt indhold af kontaminanter.

**Tabel 9.** Stigningsraten (fordoblingstiden  $T_2$ ) og henfaldsraten (halveringstiden  $T_{1/2}$ ) for kontaminanter i blod, fedtvæv, lever og muskel estimeret under dosering af kontaminant (gennemsnits indtag for Qaanaaq) og efter ophør dosering/indtag via belastet føde.

|         | PCB-153         |                     | Oxychlordan     |                       | $p,p'$ -DDE +   |                     | PCB-99          |                     | HCB             |                     |
|---------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
|         | $T_2$<br>(Dage) | $T_{1/2}$<br>(Dage) | $T_2$<br>(Dage) | $T_{1/2}$ (Da-<br>ge) | $T_2$<br>(Dage) | $T_{1/2}$<br>(Dage) | $T_2$<br>(Dage) | $T_{1/2}$<br>(Dage) | $T_2$<br>(Dage) | $T_{1/2}$<br>(Dage) |
| Blod    | 124             | 693                 | 187             | 347                   | 289             | 338                 | 277             | 315                 | 277             | 315                 |
| Fedtvæv | 108             | 693                 | 165             | 347                   | 267             | 338                 | 257             | 315                 | 257             | 315                 |
| Lever   | 122             | 693                 | 187             | 347                   | 289             | 338                 | 277             | 315                 | 277             | 315                 |
| Muskel  | 124             | 693                 | 187             | 347                   | 289             | 338                 | 277             | 315                 | 277             | 315                 |

### 5.3 Delkonklusioner

På basis af det valgte aldersinterval 18-36 år, de i projektet gennemførte statistiske analyser og PBPK modellering kan der konkluderes følgende:

1. Der er en god overensstemmelse mellem PBPK modellerede koncentrationer af kontaminanter i blod og de målte koncentrationer i blod.
2. Modelberegninger indikerer at koncentrationer på våd vægts basis af disse fedtopløselige kontaminanter er markant højest i fedtvævet op til 2-3 størrelsesordner højere end koncentrationen i blodet. Koncentrationen i lever og muskel er intermediær (Tabel 6).
3. PBPK modelberegninger indikerer at koncentrationen af kontaminant i blodet kan øges betydeligt efter indtagelse af måltider med et højt indhold af kontaminanter (fx isbjørn, sæl, fugle og hval). For personer som har en høj intern belastningen af kontaminanter ophobet gennem mange år, påvirkes koncentrationen i blodet ikke nævneværdigt af et måltid. Modsat vil det forholde sig for stoffer, der kun i ringe grad ophobes i kroppen og for personer, hvor den interne belastning er lav. Her vil koncentrations-niveau og variationer i blodet i stor grad afspejle indtaget af kontaminanter i de seneste måltider. Ovennævnte resultater fra PBPK modelleringen indikerer at vurderingen af data for kontaminant koncentrationen i blodet bør tage højde for størrelsen af den interne belastning af pågældende kontaminant og kontaminantens iboende egenskaber i forhold til bl.a. ophobning, udskillelse og fordeling i kroppen.
4. POP kontaminanter som indtages via kosten vil i forskellig grad blive ophobet i kroppen og øge den interne belastning. Et bemærkelsesværdigt resultat fra PBPK modelleringen er den relativt lille andel af visse kontaminanter i kosten, som bliver ophobet i kroppen. PBPK modelberegninger angiver således at kun 0,5 % af det indtagne oxychlordan bliver ophobet i kroppen, mens 34,5 % af det indtagne PCB-153 bliver ophobet i kroppen (Tabel 7). Tilsvarende er det kun 2,9 % af det indtagne DDE og PCB 99, der ophobes i kroppen.
5. Et andet bemærkelsesværdigt resultat fra PBPK modelleringen er den store udskillelse af kontaminanter som sker via udåndingsluften. Næststørste udskillelse finder sted via urinen mens udskillelse via fæces er kun betydelig for PCB-153, som er relativt højkloreret og højeste niveau for bioakkumulering.
6. Koncentrationen af kontaminanter i kroppen afspejles dels af hvad der indtages via føden og dels af den interne belastning fra ophobet kontaminanter, der er sket over årene. Modelberegninger indikerer at ophobningen af kontaminanter i kroppen er 2-6 gange hurtigere end henfaldet efter et skift til en kost med et lavt indhold af kontaminanter. Med andre ord så kan der være betydelig intern belastning adskillige år efter en omlægning til en kost med et lavt indhold af kontaminanter.

## 6 Konklusion og anbefalinger

Baseret på de ovenfor præsenterede resultater tillader vi os at drage følgende konklusioner og anbefalinger:

1. At der på gennemsnits basis er der en god overensstemmelse mellem målte kontaminant koncentrationer i blodet og de beregnede indtag af kontaminanter via kosten.
2. At der er signifikante korrelationer mellem kontaminant koncentrationer i blod og indtag af kontaminanter via kosten for Qeqertarsuaq, Nuuk og Narsaq. Den manglende korrelation for Qaanaaq tillægges de høje langtidspåvirkninger, høje blod POP niveauer som overskygger nylige POP eksponeringer.
3. Der er en god overensstemmelse mellem PBPK modelleret koncentrationer af kontaminanter i blod og de målte koncentrationer i blod.
4. PBPK modelberegninger indikerer at kontaminant koncentrationen i blodet kan øges betydeligt efter indtagelse af måltider med et højt indhold af kontaminanter (fx isbjørn, sæl, fugle og hval). For personer, som har en høj intern belastning af kontaminanter, ophobet gennem mange år påvirkes koncentrationen i blodet ikke nævneværdigt af et måltid. Ovennævnte resultater fra PBPK modelleringen indikerer, at vurderingen af data af koncentrationen af kontaminant i blodet bør tage højde for størrelsen af den interne belastning af pågældende kontaminant og stoffets iboende egenskaber i forhold til bl.a. ophobning, udskillelse, nedbrydning, fordeling m.m. i kroppen.
5. POP kontaminanter som indtages via kosten vil i forskellig grad blive ophobet i kroppen og øge den interne belastning. Et bemærkelsesværdigt resultat fra PBPK modelleringen er den relative lille andel af visse kontaminanter fra kosten, som ophobes i kroppen. PBPK modelberegninger angiver således at kun 0,5 % af det indtagne oxychlordan bliver ophobet i kroppen, mens 34,5 % af det indtagne PCB-153 ophobes i kroppen. Tilsvarende er det kun 2,9 % af det indtagne DDE og PCB-99, der ophobes i kroppen.
6. Et andet bemærkelsesværdigt resultat fra PBPK modelleringen er den store udskillelse af kontaminanter som sker via udåndingsluften. Næststørste udskillelse er via urinen og udskillelse via fæces er kun af betydning for PCB-153 som er den PCB congener som generelt har de højeste bioakkumulerede niveauer i såvel blod som fedtvæv.
7. Koncentrationen af kontaminanter i kroppen afspejles dels af hvad der indtages via føden dels af den interne belastning fra ophobningen af kontaminanter, der er sket over årene. Modelberegninger indikerer, at ophobningen af kontaminant i kroppen er 2-6 gange hurtigere end henfaldet efter et skift til en kost med et lavt indhold af kontaminanter. Med andre ord så kan der være betydelig intern belastning adskillige år efter en omlægning af en kost med et lavt indhold af kontaminanter. Dette har betydning i forhold til kvinder i den fødedygtige alder, der således skal

nedbringe deres eksponering adskillige år, før de påtænker en graviditet for at undgå belastning af foster og barn.

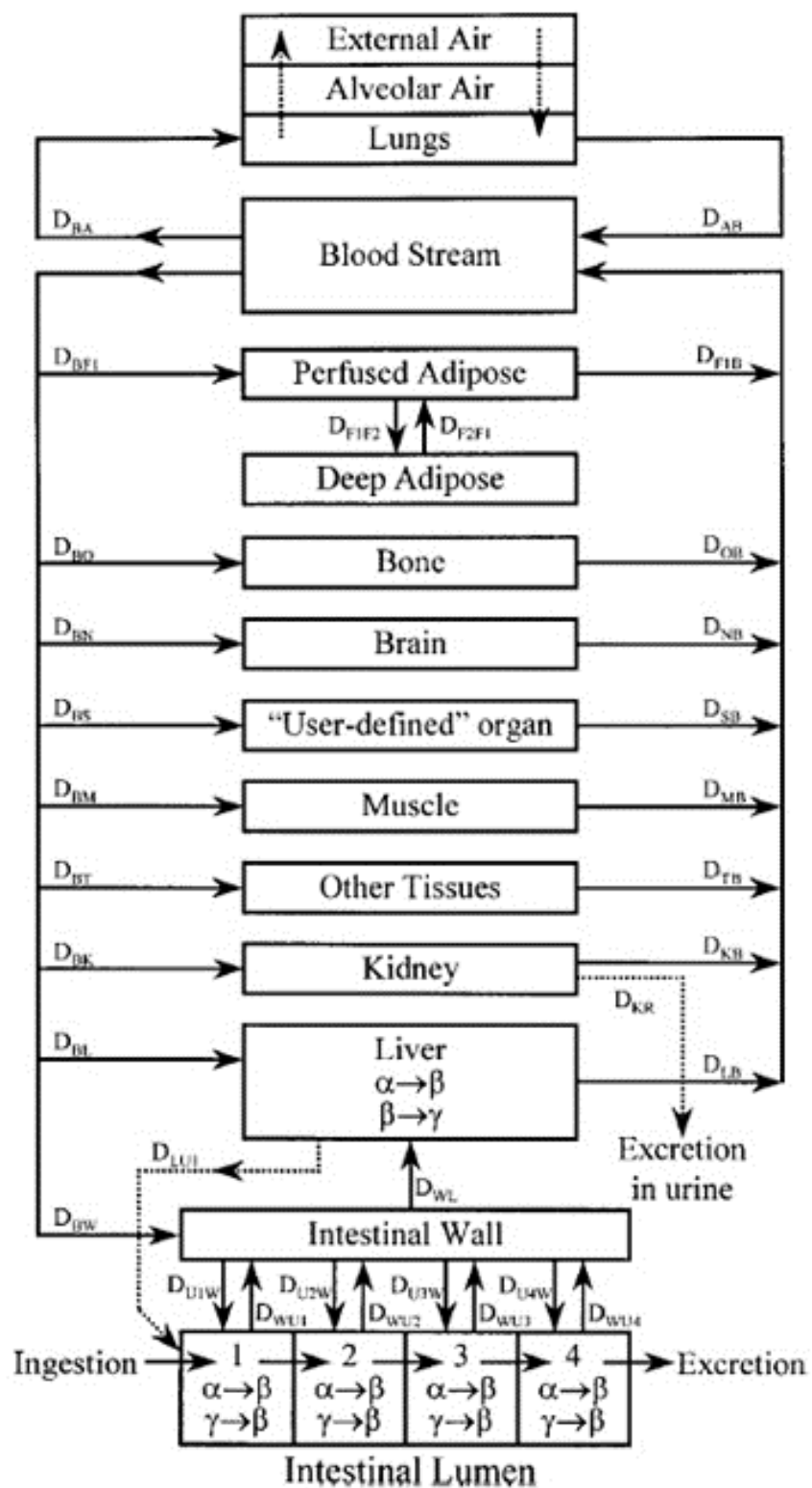
8. Ud over at PBPK modellering kan være et værdifuldt værktøj i vurderingen af målte koncentrationer af kontaminanter i blod kan PBPK modellering i fremtiden være et værdifuldt værktøj i beregning af belastning og vurdering af mulige effekter i lever, nyre, nervesystem m.m.

### **Anbefalinger**

Det anbefales at PBPK modellering bliver inddraget i AMAPs Human Health Assessment. Med anvendelse af PBPK modellering er det muligt at integrere monitoringsdata af kontaminanter i blod og fødeemner/kost, samt forbedre videns- og vurderingsgrundlaget for belastning af kritiske organer og effekter af POP-kontaminanter på sundheden i arktiske befolkningsgrupper. Tilsvarende de i projektet opstillet PBPK modeller for PCB-99, PCB-153, Oxychloridan og DDE anbefales det, at der opstilles PBPK modeller for øvrige POP-kontaminanter samt methyl-kviksølv i grønlandske befolkningsgrupper, som fortsat vil være i fokus under fremtidige AMAP Human Health Assessments.

## 7 Annex PBPK-model

A complete model description, including model equations and default parameterization, is presented in the Environmental Toxicology and Chemistry web site (SETAC Supplemental Data Archive, Item ETC 22-01-001).



## 8 Referencer

AMAP 2009 Human Health AMAP. AMAP assessment 2009: human health in the Arctic. Oslo, Norway: Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP); 2009 [xiv+256 pp. Available at [www](http://www.amap.no)].

Bonefeld-Jørgensen C. Biomonitoring in Greenland: human biomarkers of exposure and effects - a short review. *Rural Remote Health*. 2010 Apr-Jun; 10(2):1362.

Butler Walker, J., et al., Organochlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada. *Sci Total Environ*, 2003. 302(1-3): p. 27-52.

Cahill TM, Cousins I, Mackay D. 2003. Development and application of generalized physiologically based pharmacokinetic model for multiple environmental contaminants. *Environ Toxicol Chem* 22:26-34.

Cahill TM. Supporting Materials Detailed PBPK model description, equations and default param. Environmental Toxicology and Chemistry web site (SETAC Supplemental Data Archive, Item ETC 22-01-001).

Deutch B, Dyerberg J, Pedersen HS, Asmund G, Møller P, Hansen JC. Dietary composition and contaminants in north Greenland, in the 1970s and 2004. *Sci Total Environ*. 2006 Nov 1;370(2-3):372-81.

Deutch B, Pedersen HS, Hansen JC. Increasing overweight in Greenland: social, demographic, dietary and other life-style factors. *International Journal of Circumpolar Health* 64:1 2005

Deutch B, Dyerberg J, Pedersen HS, Aschlund E, Hansen JC. Traditional and modern Greenlandic food—dietary composition, nutrients and contaminants. *Sci Total Environ* 2007b;384:106–19.

Deutch, B., H.S. Pedersen, and J.C. Hansen, Dietary composition in Greenland 2000, plasma fatty acids and persistent organic pollutants. *Sci Total Environ*, 2004. 331(1-3): p. 177-88.

Deutch, B. and J.C. Hansen, High human plasma levels of organochlorine compounds in Greenland. Regional differences and lifestyle effects. *Dan Med Bull*, 2000. 47(2): p. 132-7.

Johansen, P., et al., Contaminants in the traditional Greenland diet. National Environmental Research Institute, Denmark. 74 pp –NERI Technical Report No. 492. <http://technicalreports.dmu.dk>. 2004.

Johansen, P., et al., Contaminants in the traditional Greenland diet – Supplementary data. National Environmental Research Institute, Aarhus University, Denmark. 22 pp. – NERI Technical Report No 704. <http://www.dmu.dk/Pub/FR704.pdf>. 2009.

Johansen, P., et al., Human exposure to contaminants in the traditional Greenland diet. *Sci Total Environ*, 2004. 331(1-3): p. 189-206.

SAM-TREND 2012. Tanja Krüger, Frank Rigét, Henrik Skov, Jesper H. Christensen and Eva C. Bonefeld-Jørgensen. Comparison of trends of persistent organic pollutants in Inuit, ringed seals and atmosphere in Greenland.

Sonne C, Gustavson K, Rigét F, Dietz R, Birkved M, Letcher R.L, Bossi R, Vorkamp K, Born E & Petersen G. Reproductive performance in East Greenland polar bears (*Ursus maritimus*) may be affected by organohalogen contaminants as shown by physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling. *Chemosphere* 77 (2009) 1558–1568.

Verreault, J., Muir, C.G., Norstrom, R.J., Stirling, I, Fisk, A.T., Gabrielsen, G.W., Derocher, A.E., Evans, T.J., Dietz, R., Sonne, C., Sandala, G.M., Gebbink, W., Riget, F.F., Born, E.W., Taylor, M.K., Nagy, J., Letcher, R.J. (2005). Chlorinated hydrocarbon contaminants and metabolites in polar bears (*Ursus maritimus*) from Alaska, Canada, East Greenland, and Svalbard:1996-2002. *Sci. Total Environ.* 351-352. 369-390.

# FYSIOLOGISK BASERET FARMACOKINETISK MODELLERING AF KONTAMINANTER I MENNESKER

– et redskab som kan forbedre vurdering af belastning og effekter af kontaminanter på arktiske befolkningsgrupper

Projektets overordnede formål er at belyse anvendeligheden af PBPK modellering i vurderingen af kontaminanter belastningen af befolkningsgrupper i arktiske områder. En konklusionen i projektet er at PBPK modellering kan være et stærkt værktøj i vurderingen af belastningen og effekter af kontaminanter i arktiske befolkningsgrupper, herunder belastning af lever, nyre, blod, muskel- og fedtvæv. Det anbefales at PBPK modellering blive inddraget i AMAPs Human Health Assessment.