



UPPSALA
UNIVERSITET

DDT - från insektsgift till östrogenagonist

Ylva Carlsson

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

DDT är det insektsgift som troligtvis är mest använt i hela världen. Användningen var vitt spridd under flera decennier, men visade sig ge skador på djurlivet och förbjöds därför i flera länder på 1970-talet. Dock används DDT fortfarande i flera länder för att skydda befolkningen mot insektsspridda sjukdomar, som exempelvis malaria, och det tillverkas fortfarande för export i minst tre länder. DDT är väldigt stabilt och långlivat i miljön och det finns numera inte någon plats eller organism på jorden som kan antas vara helt fritt från ämnet. DDT tas hos människan upp från maten vi äter, där den ackumuleras, framför allt i fettvävnaden. Halveringstiden för DDT beräknas vara cirka tio år, men det kan lagras betydligt längre än så i kalla jordar. DDT överförs också från modern till fostret genom moderkakan och till spädbarnet via modersmjölken.

DDT-molekylen är till strukturen lik våra steroidhormoner, där östrogener och androgener (testosteron med flera) ingår. Detta gör att DDT kan binda till receptorerna ämnade för dessa hormoner och antingen öka (fungera som agonist) eller motverka uttrycket av dessa hormoner (antagonist). Detta har i djurstudier visat sig ge effekter som exempelvis försenad pubertet hos hanråttor och försämrad embryoutveckling hos gris. Det är framför allt metaboliten DDE som har visat sig fungera som en agonist till östrogen och även som androgenantagonist.

Generellt anses att en begränsad och strikt kontrollerad användning av DDT är tillåten för att skydda människors hälsa från insektsburna sjukdomar. Särskilt när inget annat effektivt, säkert och prisvärt alternativ finns tillgängligt, och där nyttan med användningen klart överväger tänkbara risker. Dock är förekomsten av DDT och dess metaboliter fortfarande ett problem för människors hälsa över hela världen. Barn och foster är speciellt mottagliga för de negativa effekterna på hormonsystemet som orsakas av kemikalier som DDT.

Dessutom är det så att en betydande andel av alla cancerformer hos kvinnor beror på hormoner, vilket gör att xenoöstrogena substanser, såsom DDT, med stor sannolikhet bidrar till en ökad cancerrisk.

Inledning

DDT (1,1,1-triklor-2,2-bis(4-klorfenyl)etan) är en pesticid som användes i ett allt intensivare jordbruk och används idag i kampen mot insekter i malariadrabbade områden. Det är en organoklorförening vars insektsdödande egenskaper beror på att det fungerar som ett nervgift (Öberg & Håkansson 2000). Det krävs dock relativt höga doser DDT för att akuta förgiftningssymptom ska uppstå hos människor, och därför klassades ämnet som i princip ofarligt för oss (Ritter *et al.* 1995). Det har dock visat sig att även mycket små mängder av DDT kan ge många olika typer av effekter även hos människor, som exempelvis försämrad inlärning och nedsatt reproduktionsförmåga, framför allt om exponeringen sker tidigt i vår utveckling (Öberg & Håkansson 2000).

Ett flertal av de långlivade pesticiderna bestående av organoklorföreningar och deras metaboliter misstänkts ge allvarliga skador hos vilda djur och på människors allmänna och reproduktiva hälsa genom att förändra den endokrina balansen i kroppen (Newbold 1999, Cok *et al.* 2010). Hälsoproblem hos kvinnor som kan kopplas till hormonstörande kemikalier inkluderar ökad cancerrisk i hormonell målvävnad (bröst, äggstockar och livmoder) och andra förändringar i fortplantningsorganen (Newbold 1999). DDT med dess olika isomerer och metaboliter har visat sig utöva både östrogena och antiandrogena effekter hos djur, studerade både *in vitro* och *in vivo* (Cok *et al.* 2010). Exempelvis har det visats att om mödrar utsätts för organoklorföreningar under graviditeten eller amningsperioden kan det i sin tur ge allvarliga effekter på döttrarnas framtida reproduktion (Campagna *et al.* 2007). Detta beror på att DDT liknar könshormonernas kemiska struktur, och därmed kan binda till receptorerna och orsaka störningar i hormonsystemen (Öberg & Håkansson 2000).

Flera avvikelser som har setts hos vilda djur kan bero på exponering för kemikalier som efterliknar och stör mekanismerna hos naturligt förekommande hormoner. Observationer har inkluderat funktioner som påverkar reproduktionen såsom lägre fertilitet, reducerad kläckningsförmåga hos ägg, lägre livsduglighet hos avkomman, lägre tillväxthastighet, försämrad hormonaktivitet och förändrat sexuellt beteende hos vuxna individer. Dessa observationer har förekommit i så skilda djur som fåglar, fiskar, alligatorer, pantrar och minkar (Newbold 1999).

DDT bryts ner till olika metaboliter i naturen och i kroppen. Dessa är DDE (1,1-diklor-2,2-bis(4-klorfenyl)etylen), DDD(1,1-diklor-2,2-bis(4-klorfenyl)etan) och DDA (2,2-bis(4-klorfenyl)-acetat syra). Alla metaboliter finns dessutom i olika isomerer, p,p' eller o,p' beroende på att molekylerna har olika 3D-strukturer. DDE är den metabolit som har längst halveringstid och lagras i kroppens fettvävnader. DDA är vattenlöslig och utsöndras med urinen (ATSDR 2002).

Vad som är viktigt att påpeka är att DDT fortfarande används i flera länder. Den används i kampen mot malaria genom att begränsa myggornas framfart. Bland annat besprutas väggarna i mänskliga bostadshus med DDT för att hålla myggen borta.

Syfte

Målet med den här uppsatsen är att undersöka hur DDT fungerar som ett hormonstörande ämne hos människor. Först ges en bakgrund till DDT, hur den har använts och fortfarande används, hur den akuta giftigheten fungerar och hur ämnet sprids och bryts ner. Sedan kommer fakta om hur könshormoner och det endokrina systemet fungerar innan jag förklarar hur DDT kan störa dessa mekanismer. Jag ska även försöka belysa vilka konsekvenser som kan komma fram om vi inte upphör helt med användningen av detta gift.

DDT ur ett historiskt perspektiv

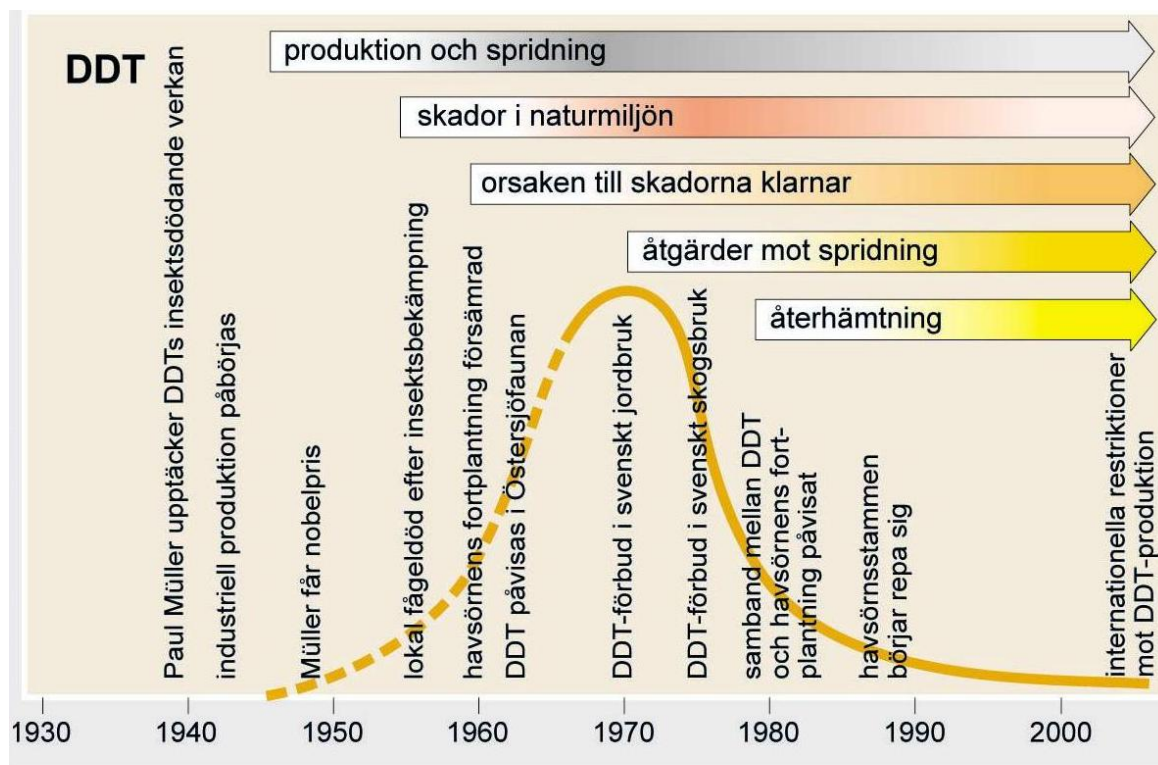
DDT (1,1,1-triklor-2,2-bis(4-klorfenyl)etan) är en organoklorförening som främst har använts som ett insektsgift i jordbruket. Föreningen syntetiserades för första gången redan år 1874, men dess insektsdödande egenskaper upptäcktes först år 1939 av Paul Müller i Schweiz (Costa 2008). Första gången DDT användes i stor skala var i Neapel 1944 då en epidemi av fläckfeber brutit ut. Fläckfeber sprids med klädlöss och efter tre veckors behandling av 1,3 miljoner människor var epidemin inom kontroll. Müller fick sedan 1948 års nobelpris i medicin (Nationalencyklopedin 2012a). Ämnet visade sig vara effektivt mot en rad olika skadedjur inom jordbruket och mot patogenbärande insekter, som ger sjukdomar som exempelvis tyfus, malaria och gula febern. DDT användes flitigt under några decennier och bedömdes som i princip ofarlig för människor. Enbart i USA hade den årliga användningen år 1959 stigit till ungefär 36 000 ton (Costa 2008).

Rachel Carson gav 1962 ut boken *Tyst vår*, där hon framför allt pekade på de negativa konsekvenser som uppstått när fåglarnas reproduktion försämrats. Hennes slutsats var att vi därmed riskerade att få en tyst vår, utan fågelsång (Carson 1962). Havsörnen (*Haliaeetus albicilla*) runt Östersjön höll på att utrotas helt på grund av olika klororganiska kemikalier i miljön. Kemikalierna orsakade äggskalstjocklek, vilket ledde till att äggen torkade ut under ruvningen eller helt enkelt sprack. Forskarna kom slutligen fram till att det var DDT-metaboliten DDE som påverkade havsörnarnas reproduktionsförmåga mest. En studie utförd av Helander *et al.* (2002) visade att det fanns en signifikant korrelation mellan reproduktionsförmågan och nivåerna av DDE i insamlade ägg. Av de parametrar som testades var det graden av uttorkning hos havsörnsäggen som var starkast korrelerad med DDE-nivåerna. Även äggskalens tjocklek var signifikant korrelerad med koncentrationen av DDE (Helander *et al.* 2002).

Tyst vår tog död på den enfaldiga tron som länge var utbredd; att människan med kemins hjälp snabbt och enkelt kan lägga naturen till rätta allt efter sitt eget behov och tycke. Detta startade en livlig debatt där Carson blev stämplad som ”hysterisk” och många menade att om vi följde hennes läror så skulle ohyra och sjukdom återigen kunna härja fritt (Snaprud 2012). Dock ska det poängteras att Carson tog malaria och andra insektsburna smittor på stort allvar och tyckte att man endast skulle få använda kemiska bekämpningsmedel om inga alternativ finns att tillgå (Carson 1962). Med tiden blev ändå hennes läror tongivande inom både vetenskap och politik och allt detta ledde till att DDT förbjöds i flera länder på 1970-talet (Snaprud 2012). I Sverige förbjöds DDT år 1970, USA 1972 och Storbritannien förbjöd ämnet år 1986. Många andra pesticider av organoklorföreningar förbjöds också under den här perioden (Costa 2008). Användningen av DDT fortsatte dock, bland annat i flera afrikanska länder, för att kunna kontrollera spridningen av malaria (Eskenazi *et al.* 2009).

År 2001 hade över 100 länder signerat Stockholmskonventionen om persistenta organiska föreningar (Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants), där de kommit överens om att eliminera användningen av 12 av de värsta persistenta organiska miljögifterna (så kallade POP), däribland DDT. År 2008 hade 160 länder godtagit Stockholmskonventionen, och därmed gjort den till en av de mest framgångsrika internationella överenskommelserna för miljöfrågor. Konventionen tillåter dock användningen av DDT i vissa länder, men endast i kampen mot insektsburna sjukdomar, och endast om inga andra säkra, effektiva och prisvärda alternativ finns att tillgå (Eskenazi *et al.* 2009).

Tack vare förbudet mot användningen av DDT och andra kemikalier har exempelvis havsörnarnas reproduktionsförmåga idag nästan återhämtat sig. Man ska dock ha i åtanke att det tog tio år från det att användningen av DDT förbjöds runt Östersjön, till att tecken på förbättrad reproduktionsförmåga hos havsörnarna syntes. Det krävdes även stödutfodringsåtgärder för att få en stabil tillväxt på populationen igen (Helander *et al.* 2002). Figur 1 visar hur användningen och koncentrationerna har förändrats med tiden i Sverige. Halterna av DDT i miljön har sjunkit avsevärt sedan förbudet infördes. Av koncentrationerna som fanns på 1970-talet återstår idag bara 4 %. Även andra POP har minskat, och dagens halter av PCB är bara 15-20 % av halterna på 1960-talet (Öberg & Håkansson 2000).



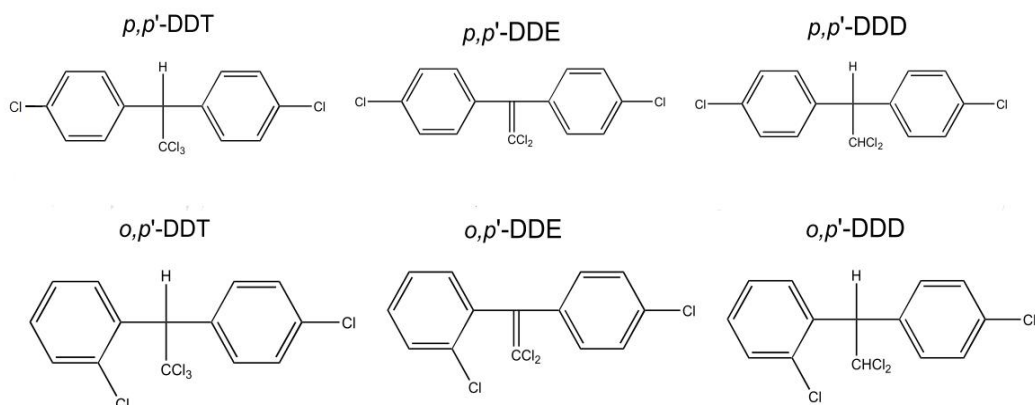
Från Odsjö och Olsson (1989) samt *Bruk och missbruk av naturens resurser – en svensk miljöhistoria* (Monitor 21), Naturvårdsverket

Fig 1. Användningen av DDT ur ett historiskt perspektiv. Med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren (Bernes, Naturvårdsverket). Odsjö & Olsson (1989).

Hur fungerar DDT?

Teknisk DDT, som används som insekticid, är egentligen en blandning av olika isomerer och metaboliter av DDT. Teknisk DDT består till 77 procent av p,p'-DDT, resten är o,p'-DDT, och lite av nedbrytningsprodukterna DDE och DDD. DDT är i praktiken synonymt med teknisk DDT (Costa 2008). I Figur 2 visas strukturformlerna för de olika isomererna och metaboliterna.

Av de olika DDT-formerna är det p,p'-DDT som är mest verksam mot insekter genom att angripa deras nervsystem. Den har visat sig vara åtminstone tio gånger giftigare än o,p'-DDT (Costa 2008).



Figur 2. Strukturformler för de olika isomererna och metaboliterna av DDT. Skillnaden mellan o,p'- och p,p'-isomererna är till vilken kolatom som en av kloratomerna binder till. Figuren är omgjord från ATSDR (2002).

DDT påverkar nervsystemet på flera sätt, huvudsakligen genom att inverka på membranpotentialen, och därmed förändra jonflödet i axonerna. DDT har liten eller ingen effekt på vilopotentialen eller amplituden på aktionspotentialen. Däremot förlängs tiden som natriumkanalerna är öppna och förlänger därmed den depolariserande (negativa) efterpotentialen. Detta ökar sannolikheten för att det ska uppstå repeterande aktionspotentialer (på engelska: repetitive firing) (ATSDR 2002, Costa 2008). I en studie *in vitro* med nervceller från paddan *Xenopus laevis*, kunde dessa slutsatser fastställas. Det syntes även att antalet repeterade nervimpulser ökade med tiden efter exponering. Detta på grund av att amplituden av den negativa efterpotentialen ökade, samtidigt som intervallerna mellan aktionspotentialerna förkortades (Van den Bercken 1972).

Hur giftigt är DDT?

När ett ämnes giftighet ska beskrivas brukar LD₅₀ (Lethal Dose) användas, vilket är den dos som dödar 50 procent av individerna i en population. Förr var LD₅₀ det första som testades hos en ny kemikalie. Idag vet man att även om LD₅₀ ger en klar indikation på ett ämnes förmåga att ge livshotande förgiftning från en enstaka exponering, ger det bara ett värde av marginell betydelse vid uppskattning av ett ämnes giftighet. För DDT är egentligen inte LD₅₀ en relevant ändpunkt, då det kan ge andra skador, på exempelvis barn och djurliv, vid mycket lägre doser (Eaton & Gilbert 2008).

DDT har en måttligt akut giftighet då den intas oralt. För människor ligger LD₅₀ på ungefär 250 mg kg⁻¹ kroppsvikt (Costa 2008). Hos försöksdjur varierar det från cirka 100 till 1770 mg kg⁻¹ kroppsvikt (ATSDR 2002). Människor drabbas av illamående vid doser på 10-20 mg kg⁻¹ kroppsvikt, men även så höga doser som 285 mg kg⁻¹ kroppsvikt har intagits oavsiktligt utan dödlig utgång. Absorption av DDT via huden är väldigt begränsad, vilket resulterar i LD₅₀ på över 1000 mg kg⁻¹ (Costa 2008). Som jämförelse kan nämnas pesticiden dieldrin, som har ett akut oralt LD₅₀-värde som spänner över 37 mg kg⁻¹ kroppsvikt hos råttor till 330 mg kg⁻¹ kroppsvikt hos hamstrar. En annan POP, endrin, har LD₅₀ från 3 mg kg⁻¹ kroppsvikt hos apor till 36 mg kg⁻¹ kroppsvikt hos marsvin. PCB har låg akut giftighet hos laboratoriedjur, med ett akut oralt LD₅₀ hos råttor mellan 2000 och 10 000 mg kg⁻¹ kroppsvikt (troligtvis beroende på individuella skillnader). Effekterna av PCB uppenbarar sig huvudsakligen vid långvarig exponering.

Vattenlevande djur verkar vara mer känsliga för DDT. LD₅₀ vid 96 timmars exponering varierar från 0,4 µg l⁻¹ hos räkor till 42 µg l⁻¹ hos regnbågsforeller. DDT påverkar även fiskars beteende, och ger till exempel sämre balans. Fåglar är också känsliga för DDT och det varierar mycket mellan olika arter. Vid enstaka oral exponering omspannar LD₅₀ värden från 595 mg kg⁻¹ kroppsvikt hos vaktel (*Coturnix coturnix*) till 1334 mg kg⁻¹ kroppsvikt hos fasaner (*Phasianus colchicus*) (Ritter *et al.* 1995).

Symptom vid akut förgiftning

Enstaka exponering av höga doser DDT medför en ökad frekvens av spontana rörelser och överkänslighet för yttre stimuli som ljus, beröring och ljud. Detta följs av darrningar, som efter hand blir värre och slutligen utvecklas till starka kramper. Symptomen uppträder ofta flera timmar efter exponering och eventuell död infaller efter 24-72 timmar och beror vanligtvis på sviktande respirationsförmåga. Hos människor är de första symptomen på DDT-förgiftning en stickande känsla i munnen och i den lägre delen av ansiktet. Detta följs av yrsel, darrningar i extremiteterna, förvirring och kräkning. Kramper uppträder bara vid allvarlig förgiftning (Costa 2008). De flesta människor återhämtar sig nästan helt från dessa akuta effekter inom 24 timmar efter exponering (ATSDR 2002). Alla dessa symptom visar tydligt att nervsystemet är det primära målet vid akut förgiftning av DDT (Costa 2008).

Spridning och kemiska egenskaper

Alla isomerer och metaboliter av DDT är mycket kemiskt stabila ämnen med långsam nedbrytning i naturen, och de är dessutom fettlösliga. Beständigheten hos DDT och dess metaboliter, i kombination med deras höga fettlöslighet, har bidragit till att de bioackumuleras och biomagnifieras (ATSDR 2002). Bioackumulation innebär att koncentrationen av ett ämne ökar i en organism till följd av att det tas upp fortare än det bryts ner, sönderfaller eller utsöndras. Biomagnifikation innebär att koncentrationen av en kemikalie ökar mellan varje trofnivå som följd av transport i näringskedjan vilket leder till att djur i toppen av näringskedjan utsätts för högre koncentrationer (ATSDR 2002, Ritter *et al.* 1995). Något som är anmärkningsvärt är att nedbrytningsprodukten DDE är mer persistent än ursprungssämnet (Ritter *et al.* 1995).

I Tabell 1 visas olika kemiska egenskaper hos DDT och dess metaboliter. De olika fördelningskoefficienterna K_{OW} och K_{OC} visar att ämnena till stor del är olösliga i vatten men lösliga i organiska lösningsmedel. DDT är ganska flyktigt och kan spridas med hjälp av vinden. Hur ämnet sprids beror väldigt mycket på miljön. Till exempel vattentemperatur och koncentrationen av DDT i atmosfären ovanför styr åt vilket håll utbytesreaktionerna sker mellan vatten och luft. Nettorörelsen av organiska gifter i varma vatten sker från havet till atmosfären, medans det i polarregionerna är det motsatta. DDT och andra organiska gifter ackumuleras i polarregionerna till följd av denna transport genom atmosfären (Ritter *et al.* 1995). Denna process är även känd som "global destillering" (ATSDR 2002). Egenskaperna hos ekosystemen vid polerna, med kallare klimat, lägre biologisk aktivitet och relativt lite solljus, gör att ämnen som DDT förväntas bli mer långlivade där (Ritter *et al.* 1995).

Tabell 1. Kemiska egenskaper hos DDT och de vanligaste metaboliterna. Henrys lags konstant beskriver ett ämnes tendens att övergå till gasform, K_{OC} är fördelningskoefficienten i organiskt kol/vatten och K_{OW} är fördelningskoefficienten i oktanol/vatten. Rådata hämtad från Ritter (1995) och ATSDR (2002).

| Egenskap | p,p'-DDT | o,p'-DDT | p,p'-DDE | p,p'-DDD |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Molekylvikt (g mol^{-1}) | 354,5 | 354,5 | 318 | 320 |
| Smältpunkt ($^{\circ}\text{C}$) | 108,5 | 74,2 | 89 | 110 |
| Kokpunkt ($^{\circ}\text{C}$) | 185 | – | 336 | 350 |
| Henry's lags konstant ($\text{atm m}^3 \text{mol}^{-1}$) | $8,3 \times 10^{-6}$ | $5,9 \times 10^{-7}$ | $2,1 \times 10^{-5}$ | $4,0 \times 10^{-6}$ |
| Log K_{OC} | 5,18 | 5,35 | 4,70 | 5,18 |
| Log K_{OW} | 6,91 | 6,79 | 6,51 | 6,02 |
| Löslighet i vatten, 25 $^{\circ}\text{C}$ (mg l^{-1}) | 0,025 | 0,085 | 0,012 | 0,090 |

Metabolism och exkretion

DDT kan brytas ner genom fotooxidation i atmosfären eller genom fotolys i vatten eller jord. Det kan långsamt biodegraderas genom reducerande deklorinering till DDE eller DDD, för att sedan degraderas till andra metaboliter. De biologiska halveringstiderna för de olika ämnena ligger i ordningen DDE>DDT>DDD. Dessa förhållanden beror på ämnenas olika kemiska stabilitet i kroppen, exkretionsmekanismernas effektivitet och troligtvis transporten in och ut ur fettdepåerna (ATSDR 2002). DDE, den mest stabila metaboliten, har en halveringstid i människor på 7-11 år och har påträffats i vävnader hos människor i hela världen (Costa 2008, Tiemann 2008). Även DDD har en global spridning (Ritter *et al.* 1995).

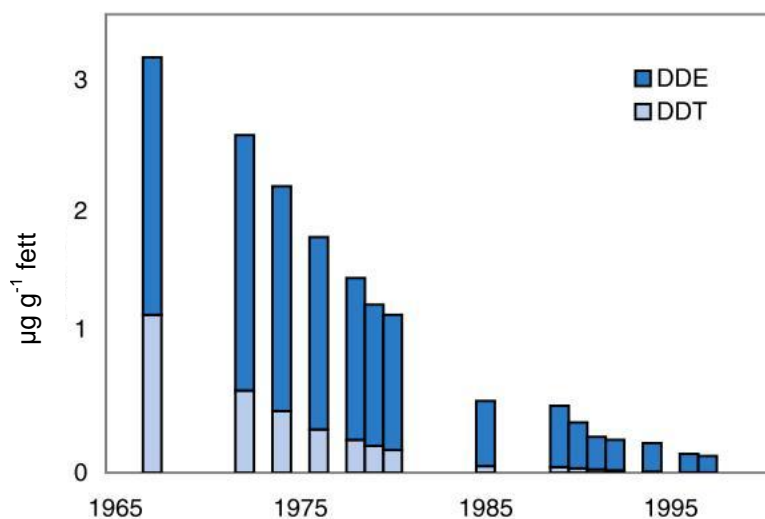
Metabolism av DDT och DDT-relaterade ämnen kan anses vara både aktiverings- och inaktiveringsreaktioner. Nedbrytning av ursprungämnet är en inaktivering av effekter associerade med denna, så som neurotoxicitet av DDT. Däremot kan nedbrytningen innebära en aktivering av andra toxiska effekter, som beror på nedbrytningsprodukterna, exempelvis DDE:s funktion som antiandrogen och skador på binjurarna på grund av DDD (ATSDR 2002).

Nedbrytningen av DDT hos däggdjur och de relaterade ämnena sker i första hand i levern och njurarna. Men viktiga aktiveringsreaktioner sker också i lungorna och binjurarna. Exkretionen sker främst genom urinen, främst i form av DDA. Metabolismen av DDT hos råttor, möss och hamstrar liknar den hos människor, däremot har inte alla intermediära metaboliter som hittats i djuren även hittats hos människor. DDT bryts först ner i levern till två intermediära metaboliter, DDE och DDD, sedan går de olika vägar innan båda två slutligen omvandlas till DDA och utsöndras. Hos människor sker nedbrytningen av DDE väldigt långsamt, och det lagras främst i fettvävnaden. DDD däremot bryts relativt snabbt ner till DDA och kan då utsöndras i urinen. DDT utsöndras även i bröstmjölken och kan via moderkakan överföras direkt till fostret (ATSDR 2002).

Hur får vi i oss DDT?

Vi får främst i oss DDT i små mängder via födan. DDT kan även absorberas av huden eller inhaleras vid hantering av ämnet, men det är ovanligt. Även om DDT länge har varit förbjudet, kan det fortfarande finnas kvar i jord, vatten och sediment, och tas upp av växter och djur som sedan äts av människor. Den största andelen DDT vi får i oss kommer kött, mjölkprodukter och fisk. Lövrika växter innehåller generellt mer DDT än andra vegetabilier, troligtvis på grund av luftburen DDT som avsätts på bladen (ATSDR 2002).

Eftersom DDT är fettlösligt utsöndras det via modersmjölken till det ammande barnet. Kvinnor som fött flera barn har generellt lägre halter av miljögifter i kroppen, då dessa har överförts till barnen (Öberg & Håkansson 2000). Nivåerna av DDT och dess metaboliter i modersmjölk världen över har sjunkit de senaste åren, troligtvis på grund av minskad användning (Figur 3). Samtidigt som totala halten DDT sjunker, ökar andelen av metaboliten DDE, vilket troligtvis beror på att DDE har en längre halveringstid. Förhöjda nivåer av DDT i bröstmjölk finns dock fortfarande i flera utvecklingsländer. Vad detta kan ge för långsiktiga konsekvenser för barnen är ännu oklart (Costa 2008). Foster och nyfödda är mer känsliga för störningar i de hormonella systemen än vad vuxna är, vilket delvis beror på att foster till viss del saknar de kompensatoriska system som vuxna har. Halterna av DDT i modersmjölken påverkas på flera sätt. Vilken typ av mat som modern har ätit påverkar, liksom hennes ålder, då äldre kvinnor hunnit samla på sig mer fettlösliga miljögifter. Även förändringar i kroppsvikt påverkar halterna av miljögifter i mjölken, där exempelvis en minskning av kroppsfett kan ge en tillfällig ökning av halterna av DDT i modersmjölken (Öberg & Håkansson 2000).



Figur 3. Halter av DDE mätt i $\mu\text{g g}^{-1}$ fett i svensk modersmjölk. Sedan förbudet mot användningen av DDT år 1970 har halterna minskat tydligt. Andelen DDE har ökat eftersom den har en längre halveringstid. Figuren är omgjord från Öberg och Håkansson (2000).

Effekten av ett gift är beroende av dosen, som är mängden gift vi är exponerade för under en viss tid. Ofta krävs det att dosen når över en viss nivå (koncentration i målvävnaden) för att effekten ska uppkomma, vilket benämns med begreppet tröskeldos (Öberg & Håkansson 2000). Vi utsätts för låga nivåer av DDT under hela vår livstid, och det är väldigt svårt att fastställa de molekylära effekterna i våra kroppar. Nivåerna ökar hela tiden i kroppen på grund av den långa halveringstiden, men behöver för den skull inte uppnå effektiva koncentrationer i våra olika vävnader över en livstid (Forawi *et al.* 2004). Tolerabelt dagligt intag, TDI, är den mängden av en kemikalie, uttryckt i mg kg^{-1} kroppsvikt, som man kan inta under en hel livstid utan risk att uppnå tröskeldosen. Detta värde baseras på de kända fakta som finns om kemikalien vid tidpunkten för bedömning, och kan förändras med tiden (Öberg & Håkansson 2000). TDI för DDT är beräknat till $20,0 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt.

I Vietnam var DDT det vanligaste klororganiska ämnet som hittades i mat. Genomsnittliga mängden i kött och fisk var $3,2$ och $2,0 \mu\text{g kg}^{-1}$ fett. Det dagliga intaget av DDT och dess metaboliter beräknades då till $19 \mu\text{g}$ per person och dag, vilket kan jämföras med det av WHO (Världshälsoorganisationen) och FAO (Food and Agriculture Organisation) fastställda

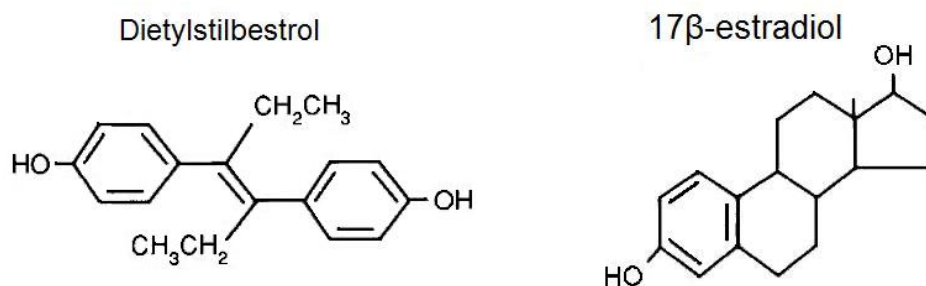
tolerabla dagliga intaget (TDI) på $20,0 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt. I Indien beräknades det totala dagliga intaget ligga på $48 \mu\text{g}$ per person (Ritter *et al.* 1995).

Könshormoner i det endokrina systemet

De viktigaste könshormonerna i både det hanliga och honliga fortplantningssystemet är östrogener (17 β -estradiol, estron och estriol), progesteron och androgener (testosteron och 5 α -dihydrotestosteron). Dessa steroidhormoner reglerar förutom de reproduktiva systemen även tillväxt, hemoglobinproduktion, kalciumomsättning i skelettet och vissa beteenden. Onaturlig feminisering eller maskulinisering kan vara följderna då människor och djur utsätts för miljögifter som liknar könshormonerna i sin kemiska struktur, se Figur 4 (Öberg & Håkansson 2000).

Flertalet miljögifter, bland annat DDT, liknar könshormonerna i sin kemiska struktur och kan störa funktionen av hormonerna genom att antingen binda direkt till deras receptorer eller påverka nedbrytning och utsöndring av hormonerna. Om ämnet binder till receptorerna och ökar uttrycket av dessa, så är ämnet en agonist till hormonet som binder till receptorn i vanliga fall. Om ämnet däremot blockerar receptorerna, och gör så att genuttrycket sjunker, kallas det för en antagonist. Kroppsfrämmande ämnen som har östrogenlika effekter kallas för xenoöstrogener (Nationalencyklopedin 2012b och Öberg & Håkansson 2000).

Exponering av xenoöstrogener under kritiska perioder i utvecklingen, som fosterstadiet och puberteten, kan ge skadliga effekter på fortplantningsförmågan. Till exempel användes dietylstilbestrol, DES, under 1950- och 60-talet för att behandla kvinnor med diverse graviditetsproblem, och även för att förebygga spontan abort (Figur 4). Det är ett potent östrogenliknande läkemedel som visade sig ge diverse toxiska effekter hos barnen. En onormalt stor andel av döttrarna som exponerades *in utero* för DES hade missbildningar i underlivet och fick cancer i vaginan och livmodern (Eubanks 1997, Safe 1999). Även männen råkade ut för defekter och missbildningar i könsorganen (Safe 1999). DDT och dess metaboliter är inte lika potenta xenoöstrogener som DES, på grund av lägre affinitet till receptorerna, men att sådana här allvarliga effekter kan uppstå tyder på att även låga doser av mindre potenta xenoöstrogener kan ge skadliga effekter som påverkar vår förmåga till reproduktion.



Figur 4. Strukturformlerna på Dietylstilbestrol (DES) och 17 β -estradiol. DES användes bland annat för att förebygga spontan abort, men visade sig ge bestående skador på avkomman. Skadorna, exempelvis cancer, uppstod inte förrän i vuxen ålder. Figuren är omgjord från Kelce *et al.* (1995).

Östrogenreceptorn

Den kanske mest studerade komponenten av det endokrina systemet hos vertebrater, när det handlar om xenoöstrogener, är östrogenreceptor α (ER α) och effekter associerade med denna.

Östrogenreceptorerna är nukleära receptorer, vilket betyder att de finns i cellkärnan. Den dominerande naturliga liganden för ER α är 17 β -estradiol. När östradiol binder till ER α bildas ett komplex, och dessa komplex paras ihop två och två till en homodimer. Denna dimer binder sedan till ett östrogenresponselement (ERE) och orsakar på så sätt gentranskription (Safe 1999, Costa 2008).

Den andra östrogenreceptorn, ER β , upptäcktes ganska nyligen. Inga studier som har undersökt bindningsaffiniteten av olika DDT-isomerer till östrogenreceptorn har gjort skillnad mellan ER α och ER β . Inte heller har det fastställts vilka skillnader som ges av de olika receptorerna. Däremot verkar fördelningen av de två receptorerna variera mellan olika vävnader, vilket kan leda till vävnadsspecifika responser av östrogener, och även xenoöstrogener. I vävnader där båda receptorerna uttrycks kan bindning med liganden (i detta fall 17 β -estradiol) resultera i en heterodimer (ER α binder med ER β). Detta kan då ge förändrat mönster i genregleringen jämfört med homodimerisk parning (ATSDR 2001).

Den DDT-isomer som har starkast östrogeneffekt är o,p'-DDT, även om den har flera gånger lägre bindningspotential till receptorn än 17 β -estradiol. DDE har visat sig fungera som både östrogenagonist såväl som androgenantagonist (Nationalencyklopedin 2012b, Kelce *et al.* 1995 och Öberg & Håkansson 2000). De östrogena egenskaperna hos DDT och dess metaboliter har visat sig ge negativa effekter på reproduktionssystemet hos djur (Tiemann 2008). Höga nivåer av DDE i blodet under graviditet har också blivit associerat med ökad risk att föda för tidigt och att föda små barn (ATSDR 2002).

DDT – ett hormonstörande ämne

Persistenta organoklorföreningar har genom de otaliga experiment som utförts genom åren visat sig ha en negativ påverkan på äggstockarna och livmodern. Känslighet för giften varierar mellan olika vävnader, vilket kan bero på att mängden "målenzymer" eller annan cellulär funktion som interagerar med toxinet varierar. Det har bevisats att exponering av organoklorföreningar under befruktning eller utveckling påverkar den fortsatta embryoutvecklingen hos däggdjur. Det finns även variation i känslighet för toxiner mellan olika arter, vilket man måste ta hänsyn till då resultat ska tolkas (Tiemann 2008).

Redan år 1982 publicerades det en studie som visade på en signifikant korrelation mellan mängden östrogenreceptorer som vid tillförsel av DDT förflyttats till cellkärnorna i livmoderscellerna och tillväxtresponser i detta organ. I studien hade de använt sig av unga råtthonor som injicerats intraperitonealt (i bukhålan) med o,p'-DDT. Tre timmar efter exponeringen var translokeringen av receptorerna till cellkärnan maximal och den påföljande ökningen i livmoderns vikt var maximal efter 24 timmar. Detta resultat stärkte hypotesen om att den östrogena effekten av DDT resulterar från en interaktion mellan pesticiden och östrogenreceptor-systemet (Robinson & Stancel 1982).

Det är numera känt att DDT och dess metaboliter kan ge negativa effekter på utveckling och reproduktion genom att fungera på ett eller flera av följande sätt: 1) efterlikna endogena (kroppsegna) hormoner, 2) motverka endogena androgena hormoner, 3) ändra mönstret för syntes eller metabolism av hormoner, och 4) förändra mängden av hormonreceptorerna. Den främsta orsaken till att DDT stör reproduktion och fosterutvecklingen hos djur är dess interaktioner med hormonreceptorer för östrogener och androgener (ATSDR 2002).

Affinitet till olika receptorer

Kelce *et al.* (1995) visade att DDT-isomerer och metaboliter tävlade med det naturliga östrogenet, 17 β -östradiol, om att binda till östrogenreceptorn (ER) (Tabell 2). De fyra kemikalierna ökade den inhibitoriska effekten relativt med dosen. Studien uppvisade att o,p'-DDT var en effektiv inhibitor till 17 β -östradiolets bindning till ER, medan p,p'-isomererna (p,p'-DDT, p,p'-DDE och p,p'-DDD) däremot var ganska ineffektiva inhibitorer med höga IC₅₀-värden. Däremot band p,p'-DDT, p,p'-DDE och p,p'-DDD många gånger mer effektivt till androgenreceptorn (AR) än till ER, där p,p'-DDE var den mest effektiva med ett IC₅₀-värde på endast 5 μ M. o,p'-DDT var den isomeren som hade starkast affinitet till ER (Kelce *et al.* 1995). Det är av intresse att även jämföra IC₅₀ för 17 β -östradiolet på sin egen receptor, ER, och på AR (se Tabell 2). Även DES, dietylstilbestrol, finns med som jämförelse och de har båda stark affinitet till ER och lite svagare till AR.

Tabell 2. Inhibitor-koncentrationen som behövs för 50 % inhibering (IC₅₀) av bindning till AR (androgenreceptor) eller ER (östrogenreceptor) hos flera potentiella hormonstörande kemikalier. Ju lägre IC₅₀-värde, desto starkare inhibitor. Dietylstilbestrol är ett potent syntetiskt östrogen som användes inom sjukvården. Omgjord från Kelce *et al.* (1995).

| Kemikalie | AR-bindning IC ₅₀ (μ M) | ER-bindning IC ₅₀ (μ M) |
|-----------------------|--|--|
| p,p'-DDT | 75 | >1000 |
| p,p'-DDE | 5 | >1000 |
| o,p'-DDT | 95 | 5 |
| p,p'-DDD | 90 | >1000 |
| Dietylstilbestrol | 10 | 0,0008 |
| 17 β -östradiol | 0,5 | 0,002 |

Påverkan på manlig fertilitet

Hos män fungerar östrogener och kemikalier med xenoöstrogena egenskaper som potenta antiandrogener. Främst blockerar de sekretionen av gonadotropiner, som är hormoner från hypofysens framlob, som reglerar könskörtlarnas funktion. Därmed reduceras koncentrationen av tillgängligt testosteron i kroppen. Vid exponering av DDT och andra pesticider av organoklorföreningar på djur resulterade det i reducerad fertilitet hos hanarna, med lägre vikt på testiklar, sädesblåsa och prostata och även lägre könsdrift (Creasy 1999, Sikka 1999).

Studier *in vivo* utförda av Kelce *et al.* (1995) på råttor i tre olika livsstadier gav tydliga bevis på att p,p'-DDE fungerar som en antagonist till AR. I utvecklingsstudier utsattes dräktiga råtthonor för p,p'-DDE via födan (majsolja). Resultatet var hanliga ungar uppvisade tydliga tecken på feminisering, med kortare avstånd mellan anal och genitalier än normalt, och dessutom bibehållna bröstvärtor på sin trettonde levnadsdag (postnatal). För att undersöka effekten av p,p'-DDE på den androgeninducerade pubertala mognaden användes 21 dagar gamla hanrättor som höll på att avvänjas från modersmjölken. De behandlades dagligen med DDE via födan under hela sin pubertet (dag 57). Behandlade rättor hade en signifikant försening på initiering av puberteten med fem dagar, jämfört med kontrollgruppen. Den antiandrogena effekten var även tydlig hos vuxna hanrättor exponerade för p,p'-DDE. Behandling reducerade signifikant vikten på den androgenberoende sädesblåsan och den ventrala prostatan. Detta trots att testosteronnivåerna inte skiljde sig mellan de två grupperna (Kelce *et al.* 1995).

I studier på människor har man påvisat en försämring av spermakvalitet med en ökad exponering för DDT och DDE, speciellt hos män som har eller har haft en hög exponering för DDT (WHO 2008, Eskenazi *et al.* 2009). Men när de studerade nivåerna av pesticiderna i fettvävnaden hos infertila män i områden med lägre exponering kom de fram till att det inte går att fastställa att en hög exponering för DDT ger försämrade fertilitet (Eskenazi *et al.* 2009, Cok *et al.* 2010).

Påverkan på kvinnlig fertilitet

Enligt de studier som har genomförts finns indikationer på att DDT och DDE förändrar menscykeln hos kvinnor. De förändringar som setts kan öka tiden som det tar att bli gravid och/eller öka risken för tidig spontan abort (WHO 2008). En av de första studierna av de här slaget gjordes på unga, icke-rykande kvinnor i Kina av Perry *et al.* (2006). De undersökte om det fanns samband mellan nivåerna av DDT-isomerer och metaboliter i serum och koncentrationerna av de främsta metaboliterna av progesteron och östrogen (pregnanediol-3-glukuronide, PdG, och östron konjugation, E1C) i urinen hos dessa kvinnor. Dessa metaboliter utsöndras i urinen och visar på hur mycket aktivt hormon det finns i kroppen vid de tillfällena urinproverna tas. De fann att högre exponering av DDT hämmade utsöndringen av progesteron- och östrogenmetaboliter i urinen vid kritiska tidpunkter i menstruationscykeln. Dessa kritiska tidpunkter inträffar precis före ägglossningen, som triggas av hög östrogenhalt, och den luteala fasen, då halten progesteron måste vara hög för en bibehållen graviditet (Perry *et al.* 2006). DDT kan alltså störa de naturliga svängningarna i hormonnivåerna och därmed negativt påverka kvinnans reproduktionsförmåga.

I en studie utförd av Campagna *et al.* (2001) testades om oocyter som exponerats för en blandning av klororganiska ämnen *in vitro* skulle uppvisa förändringar under mognad, befruktning eller embryonisk utveckling. De använde oocyter från gris, då dessa är väldigt lika människans. Mognad av oocyterna i äggstockarna styrs av flera olika hormoner, och störning av denna kritiska process på grund av xenoöstrogener kan allvarligt störa honans reproduktionsförmåga. Blandningen av ämnen som användes skulle likna den som man har hittat i den marina näringskedjan i Arktis (späcket hos vikare, *Phoca hispica*). Denna blandning innehöll, förutom flera andra organoklorföreningar, 19,3 procent p,p'-DDE och 6,8 procent p,p'-DDT. Resultaten visade tydligt att de klororganiska ämnena är skadliga för oocytutvecklingen hos gris, då antalet oocyter som inte mognade helt till metafase II ökade med dosen. Dessutom sjönk livsdugligheten hos cumulus-cellerna, det vill säga de celler som omger själva oocyten när den lossnar från äggstocken (Campagna *et al.* 2001).

I en senare studie undersökte de om samma blandning, fast denna gång nedbruten *in vivo* av sugor och utvunnen från plasman, skulle vara fysiologiskt relevant för oocyternas utveckling (Campagna *et al.* 2007). Studien styrker tidigare erhållna resultat att växande folliklar kan påverkas av metaboliserade organoklorider i koncentrationer som har observerats i mänskliga populationer i Arktis (Campagna *et al.* 2007).

Amningen påverkas av DDT

Det finns studier på människor som pekar på att höga DDT/DDE-nivåer kan korta ner amningstiden. En tänkbar förklaring till detta kan vara att eftersom östrogener inhiberar mjölkproduktionen så kan den östrogena effekten från DDE, som uppkommer då DDE motverkar androgener, bidra till denna förkortade amningstid (Tabell 2) (ATSDR 2002).

I en studie utförd i Mexico följdes 229 kvinnor från barnafödelsen till avvänjning, eller tills barnet blivit 18 månader. DDE-nivåerna i bröstmjölken mättes i samband med födseln.

Medianlängden på amningsperioden var 7,5 månader i gruppen med den lägsta nivån av DDE och 3 månader i gruppen med den högsta halten av DDE. Den vanligaste anledningen som kvinnorna gav för avvänjning var att de hade för lite mjölk. Därför är det möjligt att östrogenagonister, som DDE, sänker mjölkproduktionen och därmed leder till en tidigare avvänjning av barnen. Författarna skriver även att då många andra av de persistenta pesticiderna som används i jordbruket också har östrogena effekter, kan nog en del av den bristande mjölkproduktionen hos kvinnor i utvecklingsländer bero på exponering för hormonstörande ämnen. De skriver vidare att om det nu stämmer att ämnen som DDE förkortar tiden för amning så har det en allvarlig påverkan på spädbarnsdödligheten i utvecklingsländerna (Gladden & Rogan 1995).

När de undersökte förekomsten av olika ämnen i bröstmjölken hos mödrar i avlägsna byar på Papua Nya Guinea, hittades DDT hos alla mödrar. Även hos egyptiska kvinnor hittades DDT i modersmjölken. Genomsnittet uppmättes till ca 58 ppm och det uppskattade dagliga intaget för barnen låg på $6,90 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt. Även om detta är lägre än det accepterade dagliga intaget på $20,0 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt, så är det ändå oroande att det finns där, med tanke på de potentiella effekterna hos växande spädbarn (Ritter *et al.* 1995).

De flesta anser att fördelarna med amning ändå överväger riskerna, trots att DDT överförs till barnet via modersmjölken (Ritter *et al.* 1995 och Öberg, Håkansson 2000).

Cancer

DDT och DDE är cancerogena ämnen hos djur (WHO 2008). Då en stor andel cancerformer beror på förändrade hormonnivåer i kroppen så kan man anta att det är ämnens östrogena och antiandrogena egenskaper som ligger till grund för cancer.

Det finns indikationer på att förhöjda halter av DDE i kroppen kan ge bröstcancer. I en undersökning bland bröstcancerpatienter fann man att DDE-nivåerna var signifikant högre hos cancerpatienter jämfört med kontrollgruppen (Ritter *et al.* 1995).

Diskussion

Hormoner verkar långsamt och deras effekter tenderar att finnas kvar i kroppen under en lång tid. Även om hormoner passar väldigt specifikt ihop med sin receptor, så är de väldigt flexibla. Ett specifikt receptorprotein kan finnas i olika typer av celler i olika organ, vilket betyder att hormoner kan ge olika effekter i olika delar av kroppen. En slående funktion som hormoner har är att extremt små mängder kan ge dramatiska förändringar i cellulära aktiviteter (Eubanks 1997).

Med tanke på detta, måste vi fråga oss själva om det är troligt att kemikalier som vi dagligen utsätts för är tillräckligt potenta i att efterlikna våra endogena hormoner för att orsaka de reproduktionsproblem som vi har sett i djurstudierna (Cockburn & Leist 1999). De flesta xenoöstrogener har en relativt svag affinitet till östrogenreceptorerna och ger en svag agonistisk effekt, men eftersom vi alla utsätts för en blandning av flera xenoöstrogener kan detta leda till dramatiska ökningar i östrogena aktiviteter (Eubanks 1997, Safe 1999). Denna dramatiska ökning kan uppstå då en blandning av xenoöstrogener utövar både additiva och synergistiska effekter. Mängden kemikalier ökar inte bara kvantitativt, utan de påverkar även de olika reaktionsvägar som är inblandade. Detta kan leda till synergism, det vill säga den totala effekten blir mycket högre än väntat (Eubanks 1997).

Naturhistoriska riksmuseet övervakar metaller och organiska miljögifter som finns i marin biota och de har sett att halterna av DDT har sjunkit i de svenska vattnen. Koncentrationen av DDE i sill (*Clupea harengus*) och torsk (*Gadus morhua*) är högre hos individer som lever i Östersjön jämfört med de från Västkusten (Bignert *et al.* 2011). De har även kommit fram till att DDE-koncentrationen i abborre (*Perca fluviatilis*), blåmusslor (*Mytilus edulis*), sill och torsk mellan år 1980 och 2009 har sjunkit med en hastighet mellan 2-11 procent per år på alla undersökta platser (Bignert *et al.* 2011). Den totala koncentrationen av DDT i miljön är idag ca 4 % av nivåerna på 1970-talet (Öberg & Håkansson 2000).

Frågan är därför om det idag finns tillräckliga mängder av DDT i naturen för att rubbningar ska uppstå i våra hormonsystem? Det är väldigt svårt att bedöma, eftersom det är så pass vaga effekter som uppstår. Effekterna av DDT och andra organoklorider skiljer sig också mellan olika arter, kön och även mellan individer (Öberg & Håkansson 2000). Detta kan delvis förklaras av att vi är uppbyggda på olika sätt och har olika metabolisk kapacitet. Jag skulle vilja påstå att nivåerna av DDT i naturen idag är så låga att kemikalien på egen hand knappast skulle ge några större effekter på våra hormonnivåer och därmed vår reproduktiva hälsa. Däremot tror jag att DDT tillsammans med alla andra xenoöstrogener som finns i vår miljö kan orsaka de skadliga förändringar vi sett hos försöksdjuren även hos människor.

Jag anser att det är vår skyldighet att se till att det åtminstone inte besprutas med mer potentiellt xenoöstrogena kemikalier än det absolut är nödvändigt. Vi borde även se till att det finns ett tydligt regelverk för en säker hantering av de nya kemikalier som tillkommer på marknaden och se till att det aldrig igen blir en "Tyst vår".

Tack

Jag skulle vilja tacka Katariina Kiviniemi Birgersson för bra handledning och goda råd samt mina medstudenter på kursen för den värdefulla återkopplingen.

Referenser

- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2002. Toxicological profile for DDT, DDE and DDD. WWW-dokument: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp35.pdf>. Hämtad 2012-02-07.
- Bignert A, Berger U, Boalt E, Borg H, Eriksson U, Danielsson S, Haglund P, Hedman J, Holmand K, Johansson A-K, Miller A, Nyberg E, Nylund K. 2011. Övervakning av metaller och organiska miljögifter i marin biota, 2011. Naturhistoriska riksmuseet. Rapport nr 7:2011. Överenskommelse 212 1011, dnr 235-3366-10Mm.
- Campagna C, Sirard M-A, Ayoette P, Bailey JL. 2001. Impaired maturation, fertilization, and embryonic development of porcine oocytes following exposure to an environmentally relevant organochlorine mixture. *Biology of Reproduction* **65**: 554-560.
- Campagna C, Ayotte P, Sirard M-A, Arsenault G, Laforest J-L, Bailey JL. 2007. Effect of an environmentally relevant metabolized organochlorine mixture on porcine cumulus-oocyte complexes. *Reproductive Toxicology* **23**: 145-152.
- Carson R. 1962. Tyst vår. Tiden-Barnängen tryckerier. Stockholm.
- Cockburn A, Leist KH. 1999. Current and regulatory trends in endocrine and hormonal toxicology. I: Harvey PW, Rush KC, Cockburn A (red). *Endocrine and Hormonal Toxicology*, ss. 507-534. John Wiley & Sons Ltd, Chichester.
- Cok I, Durmaz TC, Durmaz E, Satiroglu MH, Kabukcu C. 2010. Determination of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue of infertile men. *Environmental Monitoring and Assessment* **162**: 301-309.
- Costa LG. 2008. Toxic effects of pesticides. I: Klaasen CD (red.). *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*, ss. 901-906. 7:e uppl. McGraw-Hill Medical.
- Creasy DM. 1999. Hormonal mechanisms in male reproductive tract toxicity. I: Harvey PW, Rush KC & Cockburn A (red). *Endocrine and hormonal toxicology*, ss. 378-396. John Wiley & Sons Ltd, Chichester.
- Eaton DL, Gilbert SG. 2008. Principles of toxicology. I: Klaasen CD (red.). *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*, ss. 15 och 21. 7:e uppl. McGraw-Hill Medical.
- Eskenazi B, Chevrier J, Goldman Rosas L, Anderson HA, Bornman MS, Bouwman H, Chen A, Cohn BA, Jager C, Henshel DS, Leipzig F, Leipzig JS, Lorenz EC, Snedeker SM, Stapleton D. 2009. The pine river statement: Human health consequences of DDT use. *Environmental Health Prospect* **117**: 1359-1367.
- Eubanks MW. 1997. Hormones and health. *Environmental Health Perspectives*. **105**: 482-487.
- Forawi HA, Tchounwou PB, McMurray RW. 2004. Xenoestrogen modulation of the immune system: Effects of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Reviews on Environmental Health* **19**: 1-13.
- Gladen BD, Rogan WJ. 1995. DDE and shortened duration of lactation in a northern Mexican town. *American Journal of Public Health* **85**: 504-508.
- Helander B, Olsson A, Bignert A, Asplund L, Litzén K. 2002. The role of DDT, PCB, Coplanar PCB and eggshell parameters for reproduction in the White-tailed Sea Eagle (*Haliaeetus albicilla*) in Sweden. *AMBIO: A Journal of the Human Environment* **31**: 386-403.
- Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. 1995. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* **375**: 581-585.
- Nationalencyklopedin. 2012a. Paul Müller. WWW-dokument: <http://www.ne.se/lang/paul-muller>. Hämtad 2012-02-01.

- Nationalencyklopedin. 2012b. Xenoöstrogener. WWW-dokument:
<http://www.ne.se/xeno%C3%B6strogener>. Hämtad 2012-02-21.
- Newbold RR. 1999. Hormonal mechanisms in female reproductive tract toxicity. I: Harvey PW, Rush KC & Cockburn A (red). *Endocrine and hormonal toxicology*, ss. 407-416. John Wiley & Sons Ltd, Chichester.
- Perry MJ, Ouyang F, Korrick SA, Venners SA, Cheng C, Xu X, Lasley BL, Wang X. 2006. A prospective study of serum DDT and progesterone and estrogen levels across the menstrual cycle in nulliparous women of reproductive age. *American Journal of Epidemiology* **164**: 1056-1064.
- Ritter L, Solomon KR, Forget J. 1995. Persistent Organic Pollutants. WWW-dokument:
<http://www.chem.unep.ch/ddt/Default.html>. Hämtad 2012-02-02.
- Robinson AK, Stancel GM. 1982. The estrogenic activity of DDT: Correlation of estrogenic effect with nuclear level of estrogen receptor. *Life Sciences* **22**: 2479-2484.
- Safe SH. 1999. Chemically-induced oestrogenic and anti-oestrogenic activity: structure-dependent effects and molecular mechanisms of action. I: Harvey PW, Rush KC & Cockburn A (red). *Endocrine and hormonal toxicology*, ss 462-469. John Wiley & Sons Ltd, Chichester.
- Sikka SC. 1999. Testicular toxicology. I: Harvey PW, Rush KC & Cockburn A (red). *Endocrine and Hormonal Toxicology*, ss. 91-110. John Wiley & Sons Ltd, Chichester.
- Snarud P. 2012. Därför smutskastats fortfarande Tyst vår. *Forskning & Framsteg* 1/2012
- Tiemann U. 2008. *In vivo* and *in vitro* effects of the organochlorine pesticides DDT, TCMP, methoxychlor, and lindane on the female reproductive tract of mammals: A review. *Reproductive Toxicology* **25**: 316-326.
- Turosov V, Rakitsky V, Tomatis L. 2002. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, Persistence, and Risks. *Environmental health perspectives* **110**: 125-128.
- Van den Bercken, J. 1972. The effect of DDT and dieldrin on myelinated nerve fibers. *European Journal of Pharmacology* **20**: 205-214.
- WHO, World Health organization. 2008. Draft; DDT health hazard assessment.
- Öberg M, Håkansson H. 2000. *Hälsorisker med långlivade organiska miljörisker*. Naturvårdsverket förlag. Stockholm.