

Passiv prøvetaking i mennesker

–opptak av miljøgifter i silikonimplantater

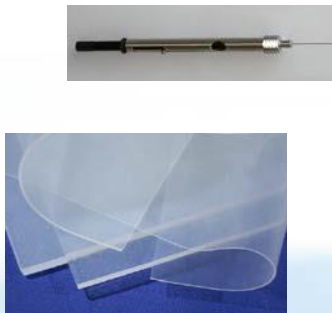
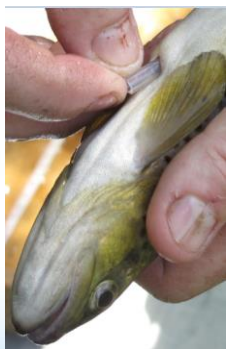
Kine Bæk, Alfhild Kringstad, Helge Roald, Kevin Thomas og Ian Allan



Vanlige passive prøvetakere for upolare organiske forbindelser



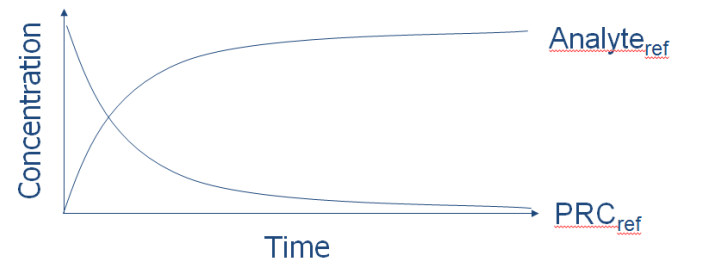
Silicone rubber /
Polydimethylsiloxane



POM

Passiv prøvetaking av hydrofobe og ikke ioniske forbindelser

- Baserer seg på fordeling mellom prøvetakeren og prøven
- Benyttes for forbindelser med $\log K_{ow} > 3$
- Benyttes for vann, luft, sediment og biota
- PRC (performance reference compounds) brukes for å estimere graden av likevekt mellom prøvetakeren og prøven (f.eks. mellom silikon og vann/sediment/fett). Dette er viktigst dersom prøven ikke er i likevekt.
- Det er viktig å vite fordelingskoeffisienten for forbindelsen mellom prøvetakeren og prøven.



Måling av miljøgifter i mennesker

Typiske matriser:

- Urin
- Blod/serum
- Morsmelk
- Fett
- Hår, negler

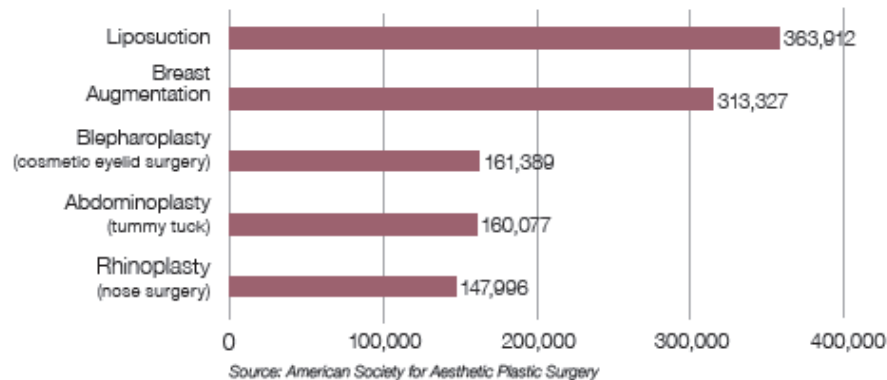
De ulike matriksene har fordeler og ulemper.

Hvorfor silikonproteser ?

- Silikon som en referansematriks for miljøovervåking
 - Vann, sediment, biota, luft. Kan forklare bevegelsesmønstrene til miljøgiftene.
- Ved likevekt er konsentrasjonen i silikonene proporsjonal med miljøgiftinnholdet i kroppen
- Plastisk kirurgi er en kilde til prøver "industrielt avfall"
- Silikonproteser brukes av 5-10 millioner mennesker
- Hva vil fremtiden bringe?



Top 5 Surgical Procedures in 2013



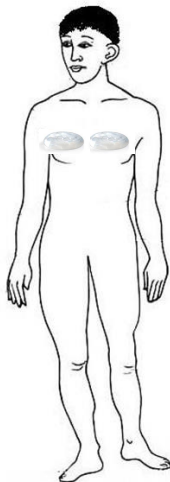
Prinsipp

**Silikon
protese**



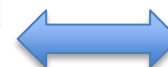
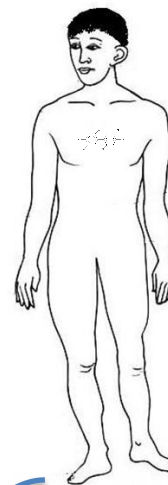
Polymeren kan
kalibreres på
laboratoriet

**Vente på
likevekt**
-Implantater
typisk 2-25 år



Antagelser:

- Likevekten etableres



PCBs, PBDEs,
DDTs...



**Fjerning av
implantat**

**Ekstraksjon og
kjemisk analyse**

Studiet (2009-2013)*

- Samarbeid med kirurg Helge Roald (Colosseumklinikken, Oslo)
- Søkte den etiske komitéen i 2010
- Utviklet en protokoll for innsamling av proteser, inkl. enkle spørreskjemaer til pasienten (alt basert på frivillighet).
- Innsamling av eksponerte og blanke proteser fra Colosseumklinikken (Teres gruppen)
- Utvikling av ekstraksjon og analysemetoder
- Analyse av persistente organiske miljøgifter (POPs):
PCBs, klorerte pesticider (DDT ++) og bromerte flammehemmere (PBDE).
- Analyse av 33 proteser fra 22 studiedeltagere

*Allan et al. (2013) Should silicone prostheses be considered for specimen banking? A pilot study into their use for human biomonitoring. Environment International 59, 462-468.

Informasjon om prøvene/pasientene

Summary of patient/sample characteristics including prosthesis brand, volume and implantation duration and age, height, weight and body mass index (BMI) of the 22 female patients.

Samples	33
Patients	22
Set of duplicate prosthesis samples analysed	11
Brands of prostheses ^a	CUI, Eurosilicone, McGhan, Mentor, Nagor, Silimed, Unknown ^b
Volume of prostheses (mL)	180–375
Prosthesis implantation duration (years)	5.1 (0.7–24.6)
Implantation date	1986–2011
Removal date	Sept 2010–Apr 2012
Age of the patients (years)	37.5 ^c (20.7–48.9) ^d
Height of the patients (m)	1.70 ^c (1.60–1.78) ^d
Weight of the patients (kg)	60 ^c (49–80) ^d
BMI index of the patients	22.0 ^c (17.2–25.4) ^d

^a In alphabetical order.

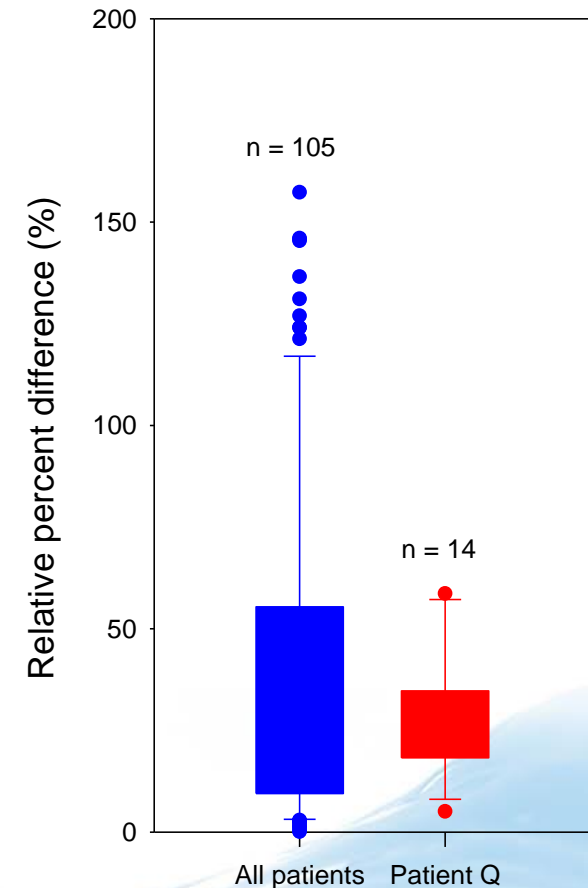
^b Not possible to identify the brand.

^c Median.

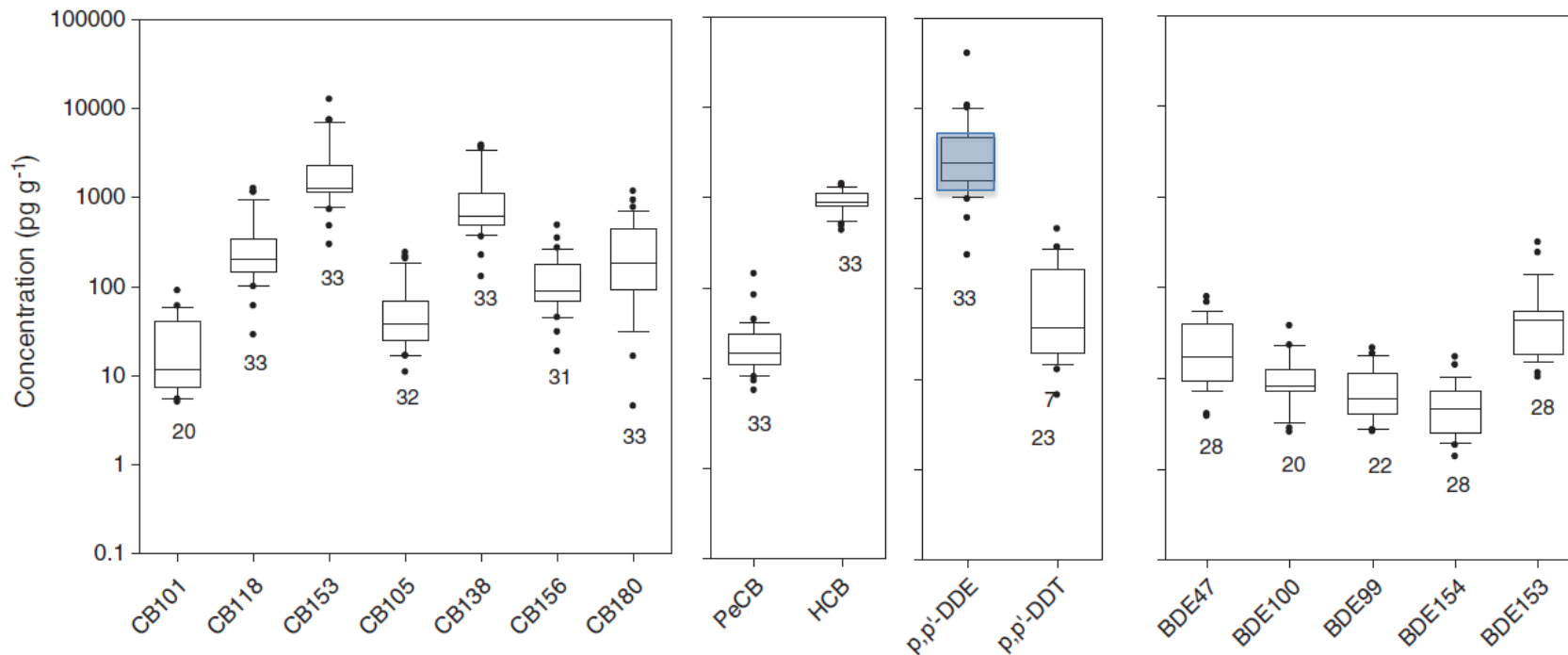
^d Range (minimum–maximum).

Validering av metoden – bruk av paralleller

- Pasient Q:
 - Ulike merker av implantatene
 - Ulike eksponeringstid (7 og 11 år)
- Minimal forskjell til tross for ulike silikontyper
- Styrker antagelsen om at innholdet i implantatene reflekterer innholdet av miljøgifter i kroppen.



POPs konsentrasjonen i implantatene



- Konsentrasjonen er oppgitt som pg miljøgift /g silikon
- Veldig like nivåer målt i nytt studie fra UK

* O'Connell, SG et al. "In vivo contaminant partitioning to silicone implants: Implications for use in biomonitoring and body burden." *Environment International* 85 (2015): 182-188.

Sammenlikning med andre studier

$$C_{lipid} = K_{lip-sil} \times C_{silicone}$$

Benyttet verdier for selolje
 $K_{lip-sil}$ fra litteraturen

I hovedtrekk
sammenfaller data fra
implantatene
omregnet til fettvekt
godt med tidligere
resultater fra serum
og morsmelk

(data fra FHI)

Analyte	This study		Literature	
	$K_{lip-sil}^a$ ($g\ g^{-1}$)	Estimated C_{lipid} ($ng\ g^{-1}$) ^b	C_{serum} ($ng\ g^{-1}\ lipid$) ^c	C_{milk} ($ng\ g^{-1}\ lipid$)
HCB ^d	13.5	12.2		11 (3.6–24) ^e
CB101	20.7	0.2	5.8	6.4 (1.8–36) ^f
CB118	26	5.7	8.0	9.3 (4.0–15) ^f
CB153	27.4	40.5	43	38 (20–68)
CB105	25.7	1.0		1.8 (0.89–3.2) ^f
CB138	25.5	16.6	20	16 (8–30) ^f
CB156	32.3	3.2		3.2 (1.5–5.9) ^f
CB180	32.2	5.6	34	17 (8.5–32) ^f
<i>p,p'</i> -DDE	19.8	49.7		41 (5.4–492) ^e
<i>p,p'</i> -DDT	32.3	2.0		

^a Lipid–silicone partition coefficient for seal lipids taken from [Jahnke et al. \(2008\)](#).

^b Lipid concentration estimated from silicone prosthesis concentrations, a silicone density of 1.0 and $K_{lip-sil}$ values from [Jahnke et al. \(2008\)](#). Estimates are given only for compounds for which $K_{lip-sil}$ values are available.

^c Mean lipid-normalised serum concentration from [Thomsen et al. \(2007\)](#) for Norwegian women (n = 20) age 25–59 years old.

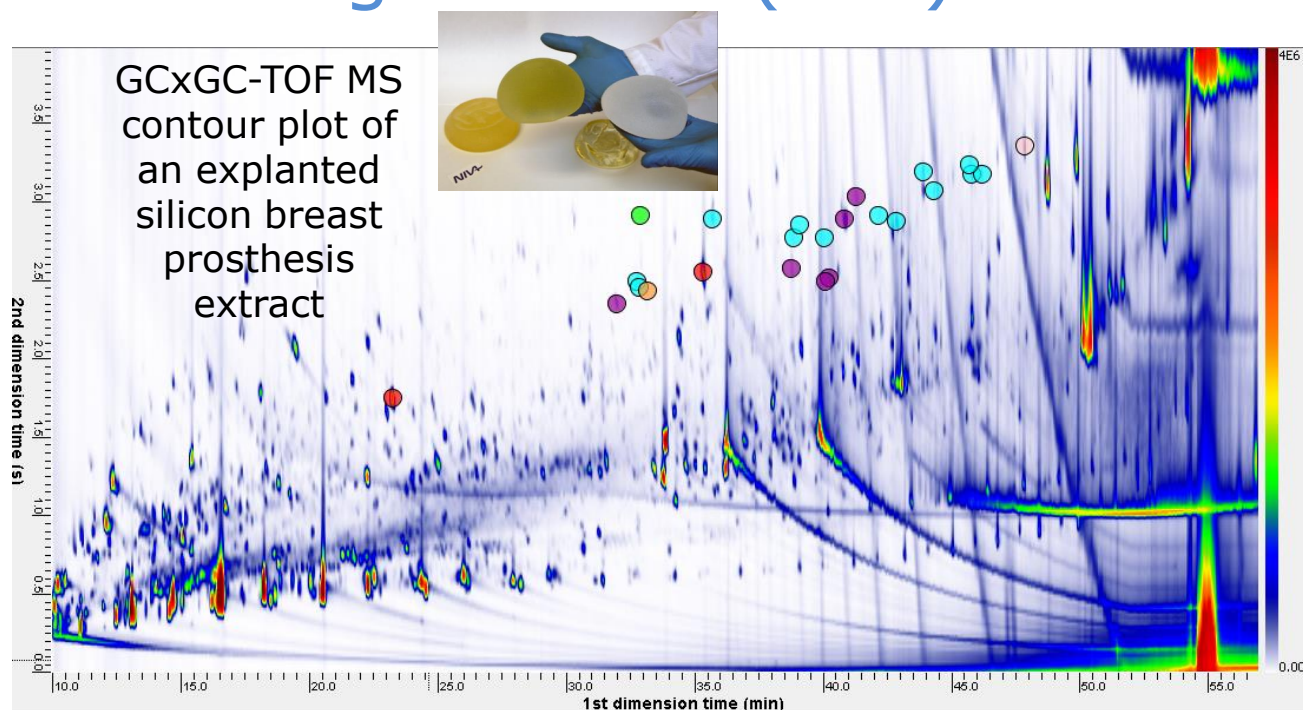
^d HCB: hexachlorobenzene.

^e Mean/median lipid-normalised concentrations for milk from Norwegian women (n = 377) from [Polder et al. \(2009\)](#).

^f Lipid-normalised concentrations (median with range in brackets) for milk from Norwegian women (n = 70) from [Thomsen et al. \(2010\)](#).

Screening etter persistente, bioakkumulerbare og toksiske (PBT) stoffer

- PCBs
- Pharmaceuticals
- Chloro-pesticides
- Amgard TCMP (flame retardant)
- Octocrylene (UV filter)
- Tetrabromobenzene



- Suspect/non-target screening ved bruk av høyt oppløslig instrumentering
- GCxGC-TOF MS av implantater med minimal opprensning i forkant (kun kvalitativt i dette studiet).

In vivo prøvetaking av fisk

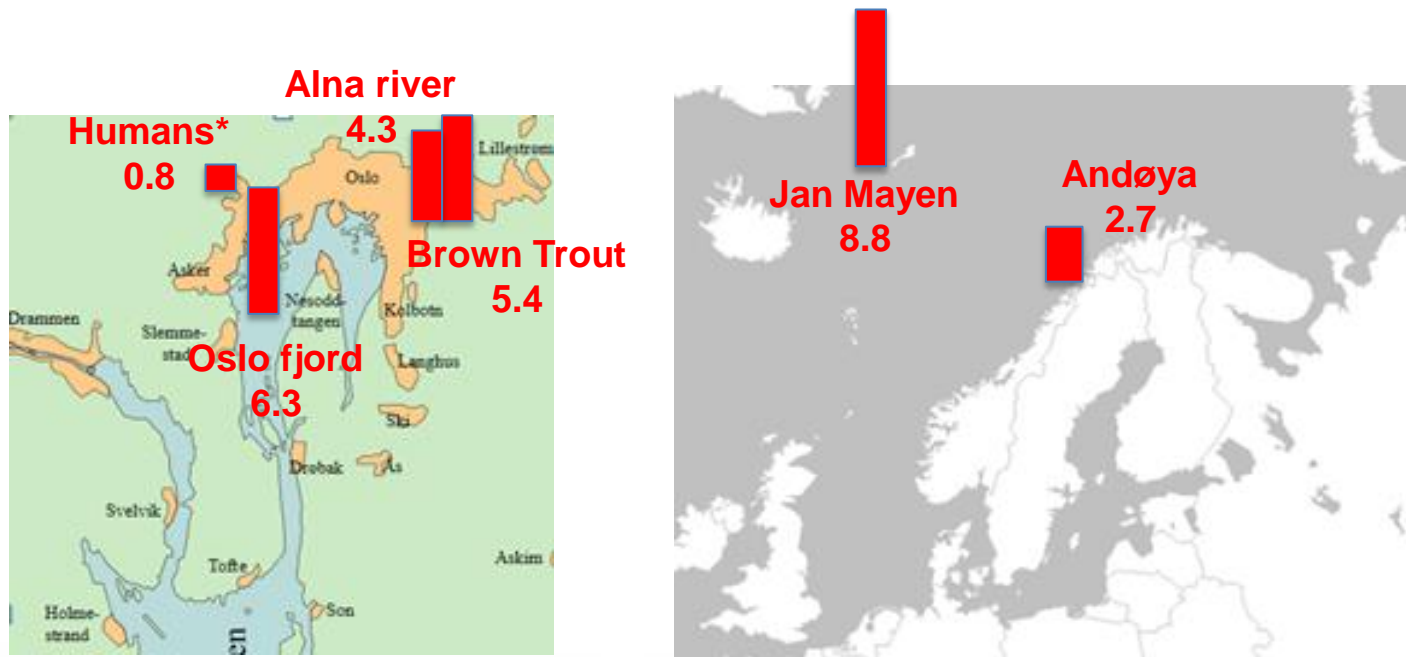
- Opererte inn en 2.5 cm lang silikontag i ørret
- Eksponert i et bur i Alnaelva i 28 dager
- Vi så en rask utveksling mellom ørret og silikon
- Den løste konsentrasjonen i vannfasen ble også målt med silikon



[Ian John Allan](#) *, [Kine Bæk](#) , [Thronnd Oddvar Haugen](#) , [Kate Louise Hawley](#) , [Andreas Sven Høgfeldt](#) , and [Adam David Lillicrap](#) (2013) In Vivo Passive Sampling of Nonpolar Contaminants in Brown Trout (*Salmo trutta*). Environ.Sci.Technol 2013, 47 (20), pp 11660-11667

Nivåer av HCB

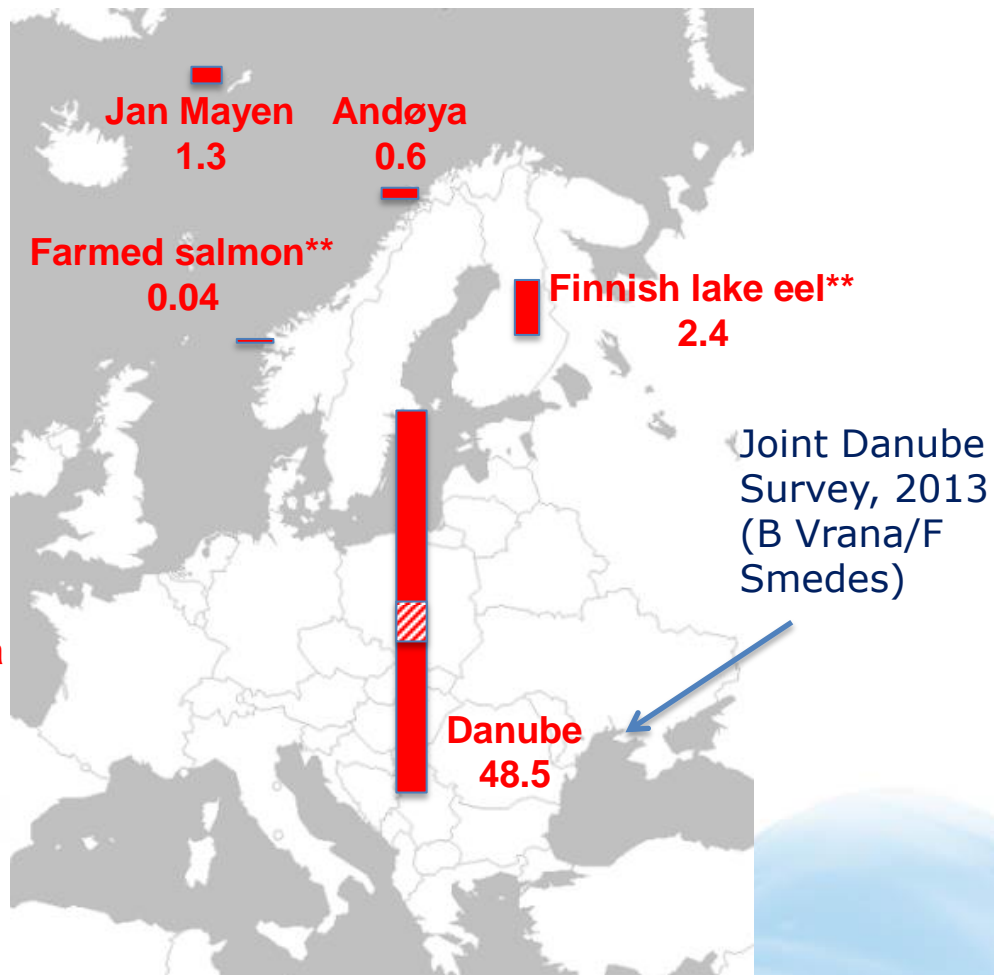
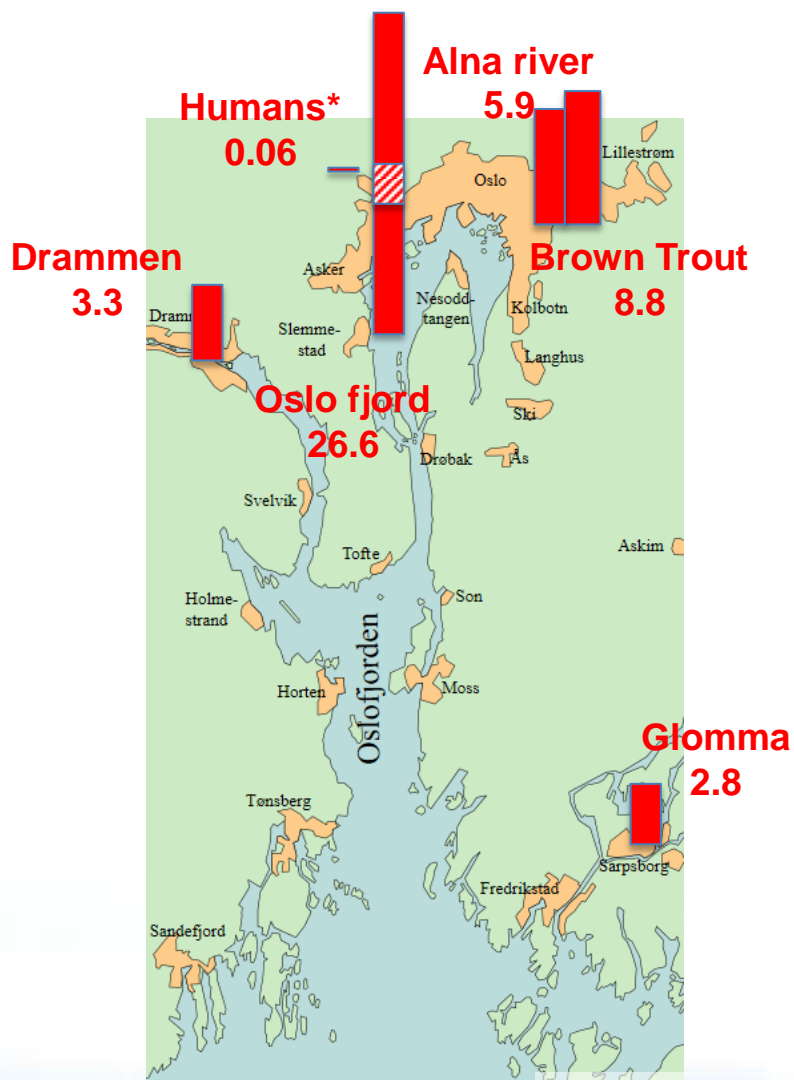
HCB konsentrasjonen i AlteSil silicone ved likevekt med miljøet
(ng g⁻¹ polymer)



Data fra prosjekter fra miljødirektoratet (2009-2014)

*Data ikke korrigert til AlteSil silikon basis

Nivåer av PCB 28



**Jahnke, A., Mayer, P., Adolfsson-Erici, M., McLachlan, M.S., 2011. Equilibrium sampling of environmental pollutants in fish: Comparison with lipid-normalized concentrations and homogenization effects on chemical activity. Environmental Toxicology and Chemistry 30, 1515-1521. (corrected to an AlteSil silicone basis)

Oppsummering

- En lovende metode for overvåking av miljøgifter i mennesker
- Prøvetaking basert på likevektsfordeling
- Gjør det mulig å sammenlikne ulike matrikser i miljøet.
- Mulighet for videre bruk med passiv dosering for effektstudier*
- God prøvetilgjengelighet, mulighet for gode blankprøver og godt materiale for miljøprøvebanker
- En god mulighet for identifisering av nye og/eller ukjente potensielle PBT stoffer

* Gilbert, Dorothea, et al. "Endocrine activity of persistent organic pollutants accumulated in human silicone implants—Dosing in vitro assays by partitioning from silicone." *Environment international* 84 (2015): 107-114.

Takk til

James Berg (NIVA)

Ansatte ved Colosseumklinikken (Oslo)

Anthony Gravell (Natural Resource Wales)

Graham Mills (University of Portsmouth, UK)

Laura McGregor at Markes/ALMSCO for bruk av GCxGC-TOF/MS (UK)