

# Nanopartikler i arbejdsmiljøet - en risiko for mandlig frugtbarhed?

Ufrivillig barnløshed rammer 15% af alle danske par, og i omkring halvdelen af tilfældene skal årsagen findes i mandlige faktorer. Årsagerne, herunder risikofaktorer i arbejdsmiljøet, er dårligt belyst. Ny forskning viser, at indånding af nanopartikler kan påvirke sædkvalitet. Påvirkningen kan finde sted i voksenlivet og i fostertilstanden.

Af Karin Sørig Hougaard, Zdenka Orabi Kyjovska, Petra Jackson, Håkan Wallin og Ulla Vogel, Dansk Center for Nanosikkerhed, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

var sædproduktionen forringet ved en eksponering, der kun lå fem gange over WHO's grænseværdi for luftforurening i det ydre miljø (25 µg/m<sup>3</sup> over 24 timer) [2].

Indånding af partikler øger risikoen for en række sygdomme. Det kendes fra sammenhængen mellem udsættelse for støv og udvikling af kronisk obstruktiv lungesygdom, asbest og kræft, og luftforurening og hjertekarsygdomme. Nye studier viser, at partikler i nanostørrelse måske kan påvirke sædkvalitet. Det er bekymrende, fordi nanomaterialer i stigende grad anvendes i en lang række produkter til at forbedre produkternes egenskaber. En stadig større andel af den danske arbejdsstyrke kan blive udsat for nanopartikler i arbejdsmiljøet. Endnu er der ikke mange industrielt fremstillede nanopartikler i arbejdsmiljøet, så resultaterne stammer primært fra studier i dyremodeller.

## Forsøg i voksne mus viser, at nanopartikler kan påvirke sædkvalitet

En række nanomaterialer (*se faktaboks*) er blevet undersøgt ved, at voksne hanmus blev eksponeret via luftvejene for nanopartikler af titaniumdioxid, carbon black eller siliciumdioxid. Alle tre partikler påvirkede sædkvaliteten. I studiet af kulpartiklen carbon black svarede eksponeringen nogenlunde til eksponeringen i løbet af en arbejdsuge ved Arbejdstilsynets grænseværdi (3,5 mg/m<sup>3</sup>). De eksponerede hanner producerede væsentligt færre sædceller og havde skader i testikelvævet. Flere partikler påvirkede også produktionen af det mandlige kønshormon, testosteron [1]. Resultaterne er i tråd med observationer fra eksperimentelle studier af dieseludstødning, der mestendels indeholder kulpartikler i nanostørrelse. I et studie

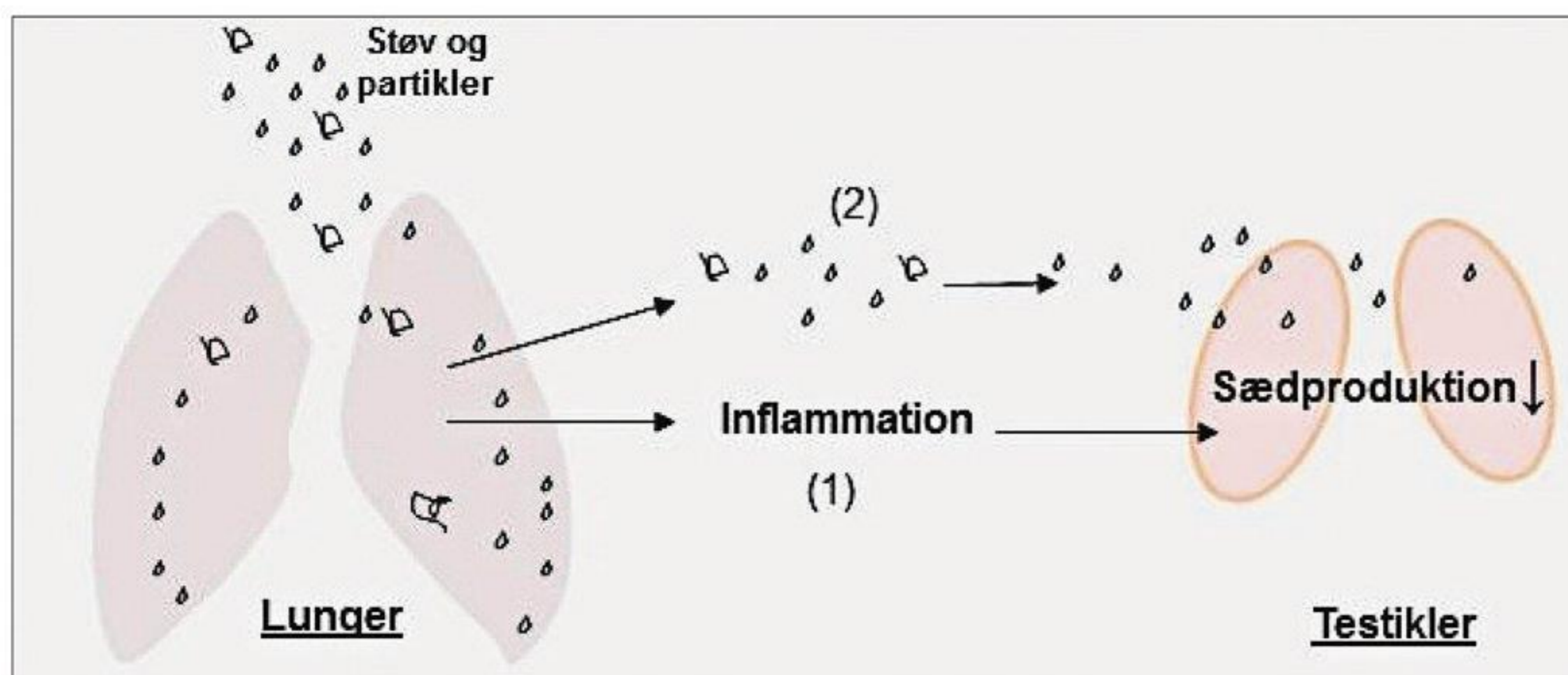
## ■ Hvad er nanomaterialer?

EU definerer nanomaterialer sådan: Et nanomateriale er et naturligt stof, et biprodukt eller et industrielt fremstillet materiale, der indeholder frie, agglomererede (løst sammenbundne) eller aggregerede (stærkt bundne eller sammenkittede) partikler, hvor mindst 50% af partiklerne har mindst én dimension i området 1-100 nanometer.

## Mulige mekanismer - direkte og indirekte effekter

Det er endnu ikke klart, hvordan partiklerne påvirker sædkvalitet, men både indirekte og direkte mekanismer er blevet foreslået, figur 1. Når man indånder partikler, deponeres en del i lungerne. Hvis partikler bevæger sig fra lunger til blodet og føres videre til testiklerne, kan de reagere direkte med det sædproducerende væv. Små partikler kan nemlig passere blod-testisbarrieren [1]. Partikler bevæger sig imidlertid kun fra lunger til blod i meget lille grad. Indirekte effekter kan opstå, fordi partikler i lungerne inducerer en slags betændelsestilstand (lungeinflammation). Det får lungecellerne til at frigive inflammatoriske signalstoffer, f.eks. cytokiner og akutfaseproteiner, som blodet transporterer rundt til kroppens andre organer [3]. Selv små ændringer i niveauet af inflammation og oksidativ stress kan påvirke sædproduktionen [4].





Figur 1. Mulige mekanismer.

Partikler kan forringe sædkvalitet ved, at (1) inflammation breder sig fra lunger til testikler – eller (2) ved, at blodet fører partikler til testiklerne, hvor de skader væv og sædceller.

### Indirekte støtte fra epidemiologiske studier

Der er indirekte støtte til inflammations-hypotesen fra studier af erhverv med høj udsættelse for partikler i nanostørrelse og effekter på lunger og fertilitet. Svejsning øger f.eks. risikoen for skader på lungerne og har været associeret med forringet frugtbarhed hos mænd i flere (men ikke alle) studier. Rygning er en anden partikel-eksponering, der, udover at forårsage lungeskader, nedsætter sædkvaliteten [5]. Dieseludstødning indeholder mestendels kulpartikler i nanostørrelse. I et epidemiologisk studie scorede mænd signifikant dårligere på de fleste sædparametre, når de hver dag arbejdede seks timer ved trafikerede kontrolposter på motorvejen, sammenlignet med mænd, der udførte andre opgaver [6].

### Graviditet er også følsom for inflammation

En graviditet er en kompliceret biologisk proces, og under hele graviditeten kan fostrets udvikling blive forstyrret af de påvirkninger, moderen bliver udsat for. Nanopartikler kan tænkes at påvirke fostrets udvikling på samme måde som beskrevet for sædkvalitet. Hvis partiklerne efter indånding bevæger sig fra moderens lunger til blodet, kan de muligvis passere (eller



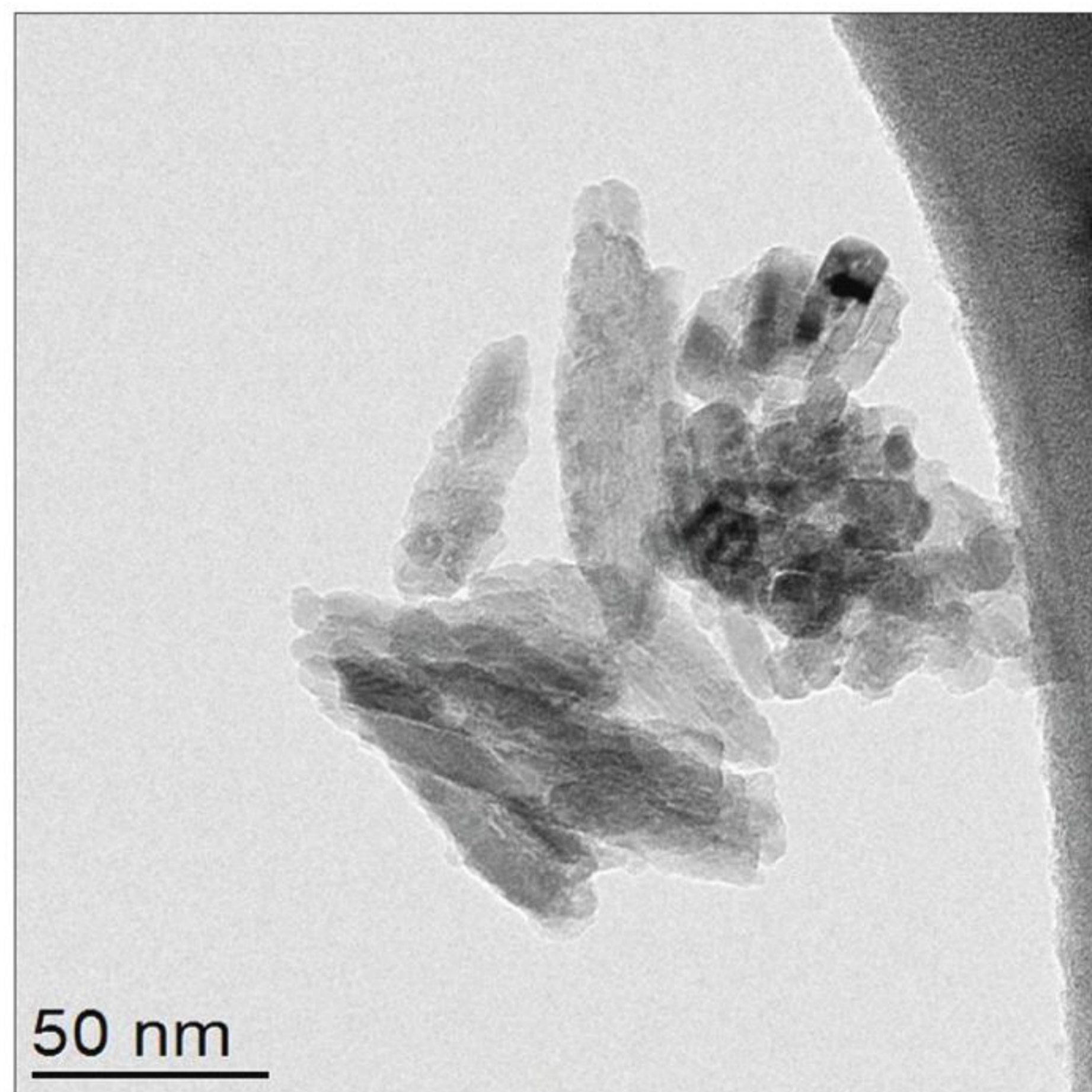
Nanopartikler kan tænkes at påvirke fostrets udvikling på samme måde som beskrevet for sædkvalitet. Hvis partiklerne efter indånding bevæger sig fra moderens lunger til blodet, kan de muligvis passere (eller påvirke) moderkagen og påvirke fostret direkte.

påvirke) moderkagen og påvirke fostret direkte. Udløser partiklerne inflammation i moderens lunger, kan inflammatoriske signalstoffer enten påvirke moderkagens funktion eller overføres til fostret og dermed påvirke fostret indirekte [7].

### Forsøg med drægtige mus viser, at nanopartikler kan påvirke sædkvalitet i afkommet

Vi har undersøgt om luftvejseksponering for partikler påvirker graviditet og fosterudvikling. Vi benyttede en musemodel, hvor drægtige hunmus blev udsat for nanopartikler via luftvejene. To slags

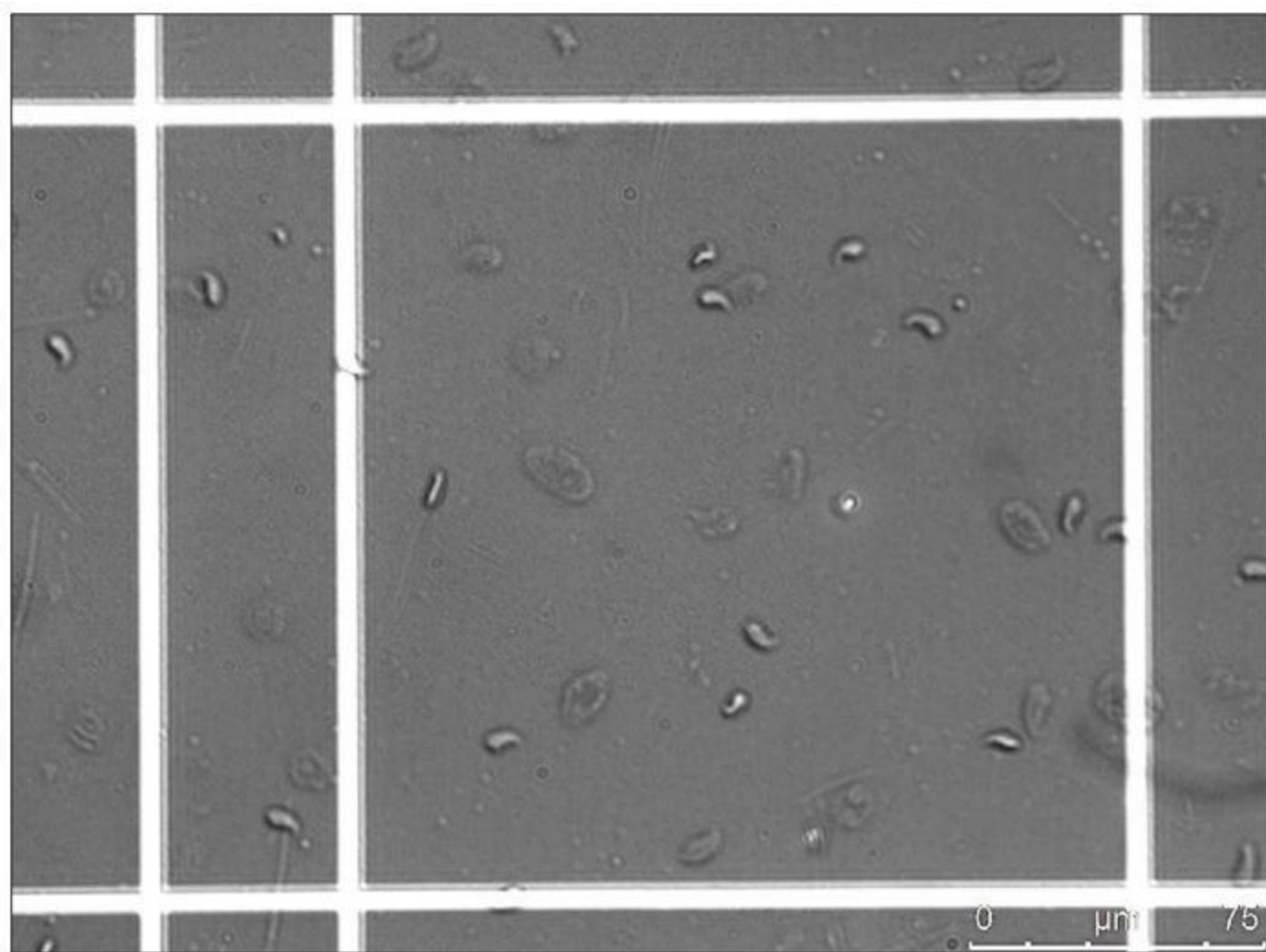
industrielt fremstillede nanopartikler blev undersøgt: Titaniumdioxid, figur 2, og carbon black. Partikler fra dieseludstødning blev også undersøgt. Musene blev udsat for nanopartikler i en mængde, der nogenlunde svarer til de danske grænseværdier for arbejdsmiljøet. Vi undersøgte, om partiklerne påvirkede de drægtige hunmus og afkommet senere i livet. Hos det hanlige afkom blev det bl.a. undersøgt om eksponeringen påvirkede produktionen af sædceller ved undersøgelse af Daily Sperm Production [8].



Figur 2. Billede af de undersøgte nanopartikler af titaniumdioxid (UV-titan L-181), taget ved transmissionselektronmikroskopi [9]. Billedet er taget af Keld Alstrup fra det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.

Partiklerne blev længe i hunmusenes lunger, hvor de udløste tydelig lungeinflammation. Ingen af partiklerne påvirkede selve drægtigheden eller ungerens fødselsvægt. Sædkvaliteten var nedsat hos voksne hanner, hvis mødre blev eksponeret for titaniumdioxid og partikler fra dieseludstødning. For carbon black var sædkvaliteten først nedsat hos ”børnebørnene” [8,10]. Resultaterne ligner fund fra andres studier af nanopartikler og dieseludstødning [2].





Billede af sædceller fra fasekontrastmikroskop, der benyttes ved metoden "Daily Sperm Production". Vævet har været homogeniseret, derfor mangler sædcellerne halen [8].

## Konklusion

Studier i dyremodeller viser:

- At hvis voksne hanmus udsættes for partikler i nanostørrelse, kan det påvirke deres produktion af sædceller.
- Hvis hunmus indånder nanopartikler, når de er drægtige, kan det påvirke sædproduktionen hos det hanlige afkom.

Noget tyder altså på en mulig sammenhæng mellem udsættelse for partikler i nanostørrelse og nedsat sædkvalitet, samt at hanlig reproduktion er følsom overfor udsættelse for partikler livet igennem. Endnu må studierne nok betragtes som hypotesegenerende, idet vi endnu ikke ved, hvilke niveauer af eksponering der er "sikre"; om nogle partikler er mere skadelige end andre; og om effekterne forsvinder igen. De fleste studier egner sig så-

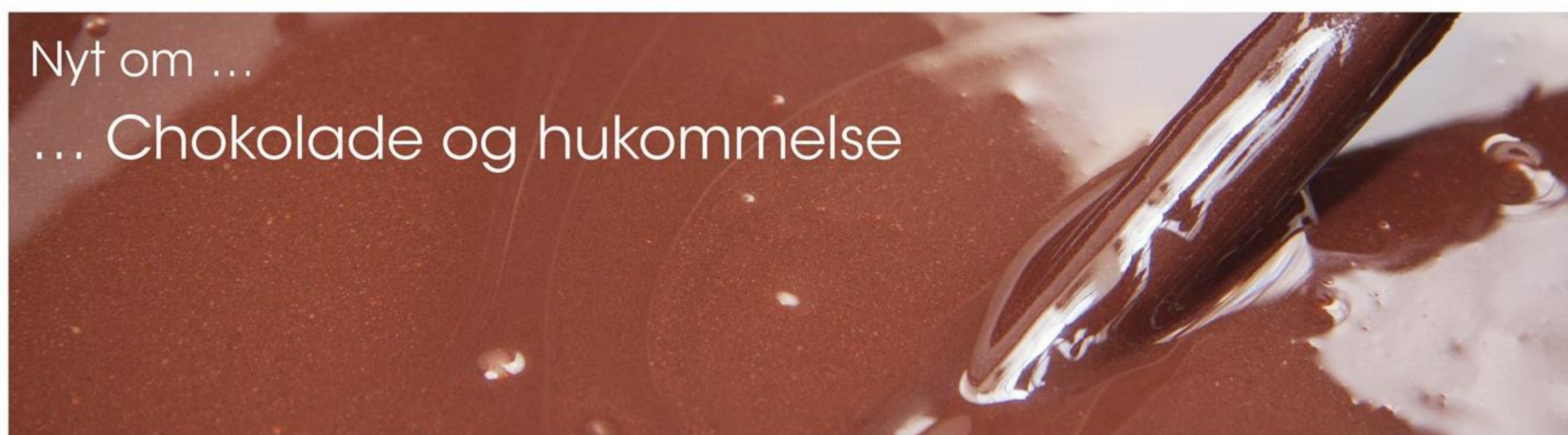
ledes ikke til risikovurdering; de anvender kun ét dosisniveau, eller bruger komplekse blandinger af partikler og gasser, f.eks. dieseludstødning. Egentlig risikovurdering kræver studier, der undersøger sammenhængen mellem eksponering og respons for veldefinerede partikler. Det er uvist, om også mere "traditionelt" støv på danske arbejdspladser kan påvirke sædkvalitet. Hvis lungeinflammation er den drivende kraft for de observerede effekter, vil viden om det inflammatoriske potentiale af partikler og støv kunne bruges i risikovurdering. Mekanismen er dog endnu ukendt.

E-mail:

Karin Sørig Hougaard: ksh@arbejds miljøforskning.dk

## Referencer

1. Lan Z og Yang WX: Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier. *Nanomedicine (Lond)* 2012; 7(4):579-596.
2. Ema M et al.: Developmental toxicity of diesel exhaust: a review of studies in experimental animals. *Reprod Toxicol* 2013; 42:1-17.
3. Saber AT et al.: Indånding af nanomaterialer øger risikoen for hjertekarsygdom. *Dansk Kemi* 2014; 95(1-2):12-13.
4. Sarkar O et al.: Impact of inflammation on male fertility. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3:89-95:89-95.
5. Bonde JP og Storgaard L: How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function. *Int J Androl* 2002; 25(5):262-268.
6. DeRosa M et al.: Traffic pollutants affect fertility in men. *Hum Reprod* 2003; 18(5):1055-1061.
7. Hougaard KS et al.: Developmental toxicity of engineered nanoparticles; in: Gupta R, (ed): *Reproductive and Developmental Toxicology*. San Diego, Academic Press/Elsevier, 2011, pp 269-290.
8. Kyjovska ZO et al.: Daily sperm production: Application in studies of prenatal exposure to nanoparticles in mice. *Reprod Toxicol* 2013; 36:88-97.
9. Hougaard KS et al.: Effects of prenatal exposure to surface-coated nano-sized titanium dioxide (UV-Titan). *A study in mice. Part Fibre Toxicol* 2010; 7:16.:16.
10. Hemmingsen JG et al.: Prenatal exposure to diesel exhaust particles and effect on the male reproductive system in mice. *Toxicology* 2009; 264(1-2):61-68.



Nyt om ...

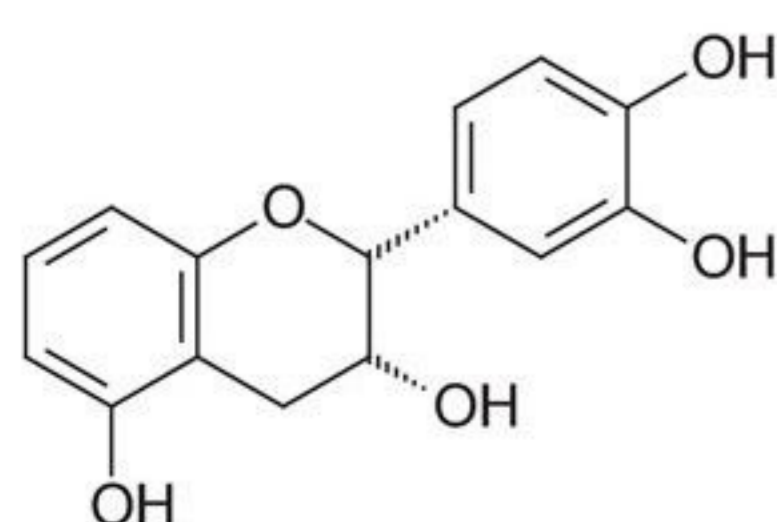
... Chokolade og hukommelse

Canadiske forskere har vist, at flavanoidet epicatechin øger hukommelsen hos damsnegle. Damsneglen har en skal med et åndehul, som sneglen kan lukke, når den befinder sig under

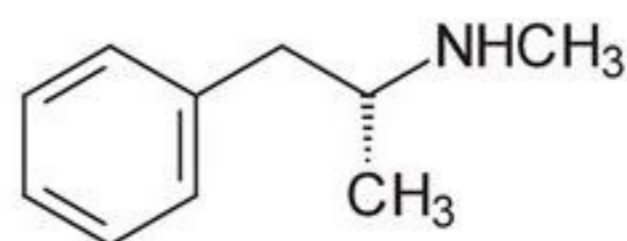
vand. Forskerne stak forsigtigt sneglen med en pind i åndehullet, hvorefter den lukkede det. Efter nogen tid åbnede den det igen. Normalt glemmer sneglen ubehaget i løbet af et par timer og åbner hullet igen. Hvis sneglen inden forsøget fik epicatechin, huskede den det imidlertid i op til 24 timer og holdt hullet lukket i den tid.

Da chokolade er rig på flavanoider, specielt epicatechin, var det måske en idé at tage et stykke chokolade, hvis hukommelsen svigter. En lignende virkning kan opnås med det narkotiske stof metamfetamin – men foretræk chokoladen.

Carl Th.



EPICATHECIN



METAMFETAMIN

A flavanoid present in cocoa [(-)epicatechin] enhances snail memory *Journal of Experimental Biology* 215 2012 side 3566.