

8 Reproduktiv toksikologi og reproduktion

Jens Peter Bonde

8

Man har kendskab til arbejds- og miljøpåvirkninger, der kan fremkalde stort set alle former for abnorm reproduktion: fra infertilitet og spontan abort over medfødte misdannelser, dysmaturitet og transplacental carcinogenese til postnatale indlæringsvanskeligheder og tidlig menopause. Ved vurdering af reproduktionsrisici spiller tidspunktet for påvirkningen en særlig rolle. Der kan være tale om påvirkning forud for konceptionen hos både mænd og kvinder, og påvirkning præ- og postnatalt. Antallet af kemiske stoffer med kendt teratogen virkning er dog beskedent og kemiske påvirkninger i både miljø og arbejdsmiljø spiller i almindelighed nok en ret beskedent rolle for reproduktionsforstyrrelser under nutidens danske forhold. Det står i modsætning til et højt graviditetsfravær i Danmark de senere år, hvilket understreger de mange forhold, der fortsat er uafklarede vedrørende fysiske og psykosociale arbejdsbelastninger.

Reproduktionstoksikologi omhandler kemiske stoffers indvirkning på forplantningsevnen i bred forstand. Omkring 15-20% af par har infertilitetsproblemer, spontan abort forekommer i 15% af erkendte svangerskaber, 6% af fødsler i Danmark er præterme og prævalensen af kongenit malformation ved fødslen er omkring 2%. Det er dog fortsat uvist, hvor stor en rolle miljø- og arbejdsmiljøforhold spiller for forekomsten af disse tilstande, hvis tilgrundliggende årsager i langt hovedparten af tilfældene er helt ukendte (fig. 8.1). Såvel det mandlige som det kvindelige reproduktionssystem – og

ikke mindst embryogenese og foetogenese – anses almindeligvis for at være sårbare over for både kemiske, fysiske og biologiske påvirkninger. Indenfor de seneste 30 år er der indtruffet flere omfattende og alvorlige ophobninger af miljøbetinget infertilitet (dibromochloropropan – et bekæmpelsesmiddel), kongenit malformation (thalidomid – et lægemiddel) og transplacental carcinogenese (diethylstilbestrol – et lægemiddel). Det er derfor til stadighed nødvendigt at være opmærksom på reproduktionsrisici i leveår og arbejdsmiljø.

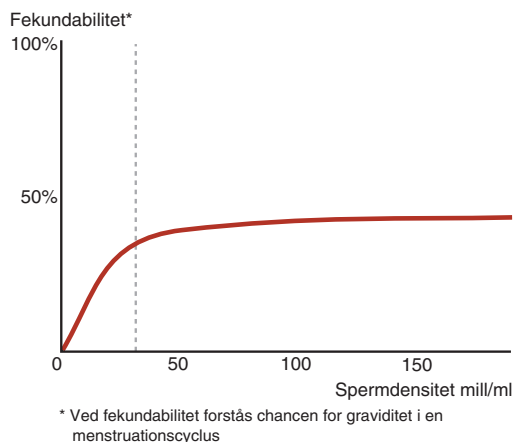
Virkningsmekanismer

Spermatogenesisen

Spermatogenesisen omfatter en række mitotiske og meiotiske celledelinger i tubuli seminiferi, hvorunder spermatogonier omdannes til spermato-cytter og spermatiser indeholdende 23 kromosomer. Hos mennesker varer spermatogenesisen 74 dage, og processen reguleres af hypofysehormo-

Kromosomanomali	5%
Genetisk transmission	20%
Ioniserende stråling	1%
Infektioner	3%
Metabolisk sygdom (fx diabetes)	1-2%
Farmaka og kemiske stoffer	4-6%
Ukendt	65-70%

Figur 8.1 Årsager til kongenit malformation.



Figur 8.2 Sammenhængen mellem sædkvalitet og fertilitet.

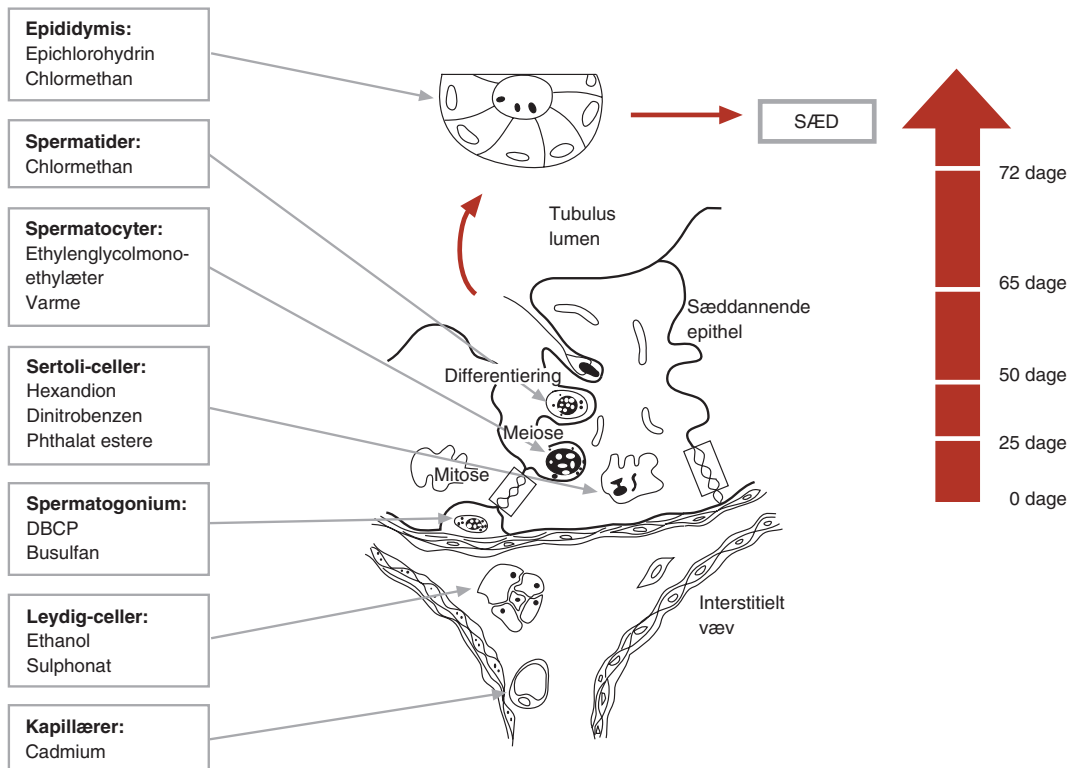
nerne FSH og LH. Sammenhængen mellem mængden af sædceller og forplantningsevne fremgår af fig. 8.2. Nedsat sædkvalitet som følge af eksponering for stoffer, der har spermatogonier og de tidligste stadier af spermatocytter som målcelle, vil først vise sig efter en forsinkelse på omkring 60 dage efter eksponeringens påbegyndelse, hvorimod stoffer som påvirker de sene stadier i spermatogenesis vil kunne resultere i nedsat sædkvalitet efter få dage (fig. 8.3). Stoffer, som påvirker de spermatogene celler, vil kunne påvirke alle aspekter af sædkvalitet (sædcelleantal, morfologi og motilitet), hvorimod stoffer, der udøver deres virkning under den sidste spermatozomodning i testis og epididymis, først og fremmest vil give anledning til (forbigående) nedsat motilitet. Endelig vil stoffer, som selektivt påvirker spermatogonier og Sertoliceller, kunne medføre en protraheret virkning. Ved destruktion af hovedparten af spermatogonier vil der optræde permanent azoospermi og histologiske undersøgelser af testisvæv vil vise et såkaldt *Sertoli cell only syndrome* med tubuli seminiferi ribbet for spermatogene celler, som man så det blandt arbejdere eksponeret for dibromochlorpropan (DBCP). Tilsvarende vil stoffer, som medfører destruktion af Sertolicellerne, kunne medføre en varigt nedsat spermato-

genese, idet Sertoliceller ikke regenererer efter puberteten.

Spermatogonier gennemgår 3-5 mitoser, hvilket er forudsætningen for en høj spermatozooproduktion. Derfor vil stoffer med selektiv toksicitet over for spermatogonier være relativt potente – alt andet lige skal der væsentlig mindre stofmængde til at fremkalde en given nedsættelse af spermatozoantallet ved påvirkning på spermatogonieniveau fremfor ved påvirkning af de senere stadier i spermatogenesis. Det er et af de forhold, der kan forklare, at spermatogenesis er særligt sårbar overfor ydre påvirkning. I overensstemmelse hermed fandt man blandt arbejdere, der var udsat for pesticidet DBCP, svær reduktion af spermatozoantallet ved meget lave eksponeringsniveauer. Antiandrogener og ethanol har en selektiv toksicitet overfor Leidigceller og påvirker via nedsat testosteronproduktion indirekte sædkvaliteten. Endelig er der eksempler på kemiske forbindelser, som primært udøver toksicitet på hypothalamus eller hypofyseniveau i form af nedsat udskillelse af neuroendokrine releasing-faktorer og gonadotropiner. Eksempler på sådanne virkningsmekanismer kender man fra visse organiske opløsningsmidler og bly. I dyreeksperimentelle undersøgelser har man vist, hvordan spermatocytter er særligt sårbare overfor varmepåvirkning, og hos svejsere med moderat udsættelse for strålevarme er der vist en forbigående nedsættelse af sædkvaliteten med maksimum omkring 6 uger efter eksponeringens start.

Oogenese

Vor viden om ovariets toksikologi er sparsom. Ligesom bly og visse organiske opløsningsmidler kan påvirke den hormonale regulation af det mandlige reproduktionssystem, må man antage, at lignende virkningsmekanismer kan gøre sig gældende hos kvinder. Konsekvensen af dysfunktion på hypothalamus- og hypofyseniveau kan



Figur. 8.3 Angrebssteder for toksiske stoffers indvirkning på testisfunktionen.

være anovulation og menstruationsforstyrrelser. Det er uvist, hvor tilgængelige inaktive oocytter i ovariet er overfor toksisk eksponering, men cytotoxicitet på ovarieniveau kan dels give anledning til destruktion af oocytter, dels til forstyrrelse af follikelmodning og ovulation. Destruktion af oocytter vil kunne medføre præterm menopause, som indtræder når hovedparten af oocyt-populationen har undgået atresi. Polyaromatiske hydrocarboner, som man eksponeres for ved fx cigaret rygning, ser i dyreforsøg ud til at kunne medføre oocytdestruktion. Som eksempel på cytotoxicitet, der giver anledning til anovulation kan nævnes koffein, som har været mistænkt årsag til nedsat fertilitet hos mennesker med højt kaffeindtag.

Embryogenese

I tiden, som strækker sig fra fertilisation i den distale del af tuba til implantation af blastocysten i endometriet (5-7 dage), kan kemiske stoffer interferere med det normale forløb ved påvirkning af tuba-transportmekanismer og endometriets modtagelighed for blastocysten.

I den første uge efter implantationen resulterer fysiske påvirkninger som ioniserende stråling enten i letalitet og tidlig abort eller i normal udvikling. Man har en vis eksperimentel dokumentation for denne alt eller intet-virkning fra strålingsstudier, hvor subletale doser ikke giver anledning til spontan abort eller malformation på grund af effektive cellulære reparationsmekanismer. Det er nærliggende at antage, at lignende forhold gør sig gældende for kemiske påvirkninger.

Den resterende del af embryogenesen (3.-12. uge: organogenesen) er den mest kritiske periode i føtaludviklingen og den periode, hvor sårbarheden overfor teratogene og føtotoksiske stoffer er størst. Transporten af kemiske stoffer fra den materielle blodbane over placenta til fosteret finder overvejende sted ved passiv diffusion, hvorfor det er hovedreglen at lipofile stoffer og stoffer med lav molekylvægt uhindret kan passere placenta. Det gælder fx organiske opløsningsmidler som xylen, toluen og styren samt tungmetaller. I nogle tilfælde har dyreeksperimentelle undersøgelser endog vist højere koncentration af et organisk opløsningsmiddel i foetus end i den materielle organisme. Hertil kommer, at placenta først udvikles, når organogenesen er påbegyndt og først er fuldt udviklet i den sidste del af graviditeten. Det giver yderligere mulighed for eksponering af fosteret under den mest kritiske periode af graviditeten. Ved den seksuelle differentiering i første trimester udvikler testis sig under indflydelse af SRY-genet, som er lokaliseret på Y-kromosomet. Sertolicellerne i den føtale testis producerer Müllerien-inhiberende stof (MIS), som inducerer regression af de Müllerske gange. Frit østrogen eller stoffer med østrogenlignende aktivitet påvirker mængden af MIS. Effekten af østrogenlignende stoffer er medieret af østrogenreceptoren, og det formodes, at ligand-østrogenreceptor-komplekset binder sig til en DNA-sekvens, der indeholder østrogenresponsable elementer, og som kontrollerer udtrykket af MIS. Mange pesticider binder sig til østrogenreceptoren, men med langt mindre affinitet. Affiniteten af sidstnævnte gruppe til østrogenreceptoren er afhængig af stoffets kemiske struktur.

Thyreoideahormoner har essentiel betydning for udvikling af nervesystemet, og mangel på thyreoideahormoner i fostertilstanden kan medføre irreversible, neurologiske skader. Alvorligheden af disse spænder fra adfærdsmæssige vanskeligheder

til mental retardering. Mange miljøgifte ændrer thyreoideas funktion. Det drejer sig bl.a. om polychlorerede bifenyler og dioxiner. Nogle af disse stoffer kan konkurrere for binding til thyreoidea-hormon-receptoren, konkurrere for binding til thyreoideahormon-transportprotein i blodet eller nedsætte serum thyroxin-koncentrationen, eller endelig øge den metaboliske omsætning af thyreoideahormoner.

Under organogenesen er tidspunktet for påvirkning helt afgørende for udfaldet, og mange eksperimentelle teratogeners virkning er afhængig af påvirkning i et meget snævert tidsvindue – eventuelt få dage. Dette forhold kan gøre det vanskeligt at opdage teratogene effekter i epidemiologiske undersøgelser. Eksempler på stoffer med embryoletal og teratogen virkning i dyreforsøg fremgår af tabel 8.1. Kendte humane teratogener er lægemidlerne thalidomid, aminopterin, cyclofosfamid, diethylstilbestrol, 5-fluor-uracil, lithiumcarbonat, metotrexat, fenytoin og A-vitamin samt methylkviksølv.

Føtogenese

Føtogenesen fra 13.-40. uge er karakteriseret ved organvækst og organmodning, hvorfor påvirkningerne i dette tidsrum kan give anledning til vækstretardering og funktionelle forstyrrelser. Derimod er risikoen for strukturelle malformationer i denne periode væsentligt mindre end under embryogenesen. Nogle organsystemer som de endokrine, immunologiske og urogenitale samt centralnervesystemet udvikles dog gennem hele svangerskabet, hvorfor eksponeringer gennem hele graviditetsforløbet kan have betydning for disse organsystemers funktion. Det gælder fx methylkviksølv og bly, som ved påvirkning af centralnervesystemet kan forårsage funktionelle forstyrrelser i de sidste to trimestre af svangerskabet.

Tabel 8.1 Kemiske stoffer med reproduktionstoksicitet i dyreforsøg.

Endokrin regulation	Nedsat fertilitet	Hæmmet implantation	Embryoletalitet eller føtotoksicitet	Teratogenicitet	Transplacental carcinogenese	Hæmmet reproduktion hos afkom
Benzen	DBCP	Cadmium	Arsen	Acrylonitril	Arsen	Diethylstilbestrol
Tetraklorkulstof	DDT	Bly	Benzen	Arsen	Benzo(a)pyren	Kepone
Kepone	Bly	PCB	Chloroform	Benomyl	Diethylstilbestrol	Polyaromatiske hydrocarboner (<i>in utero</i> oocytdestruktion)
Kviksølv	Mangan			Benzen	Vinylklorid	
PCB	Kviksølv		DDT	Benzo(a)pyren		
	Dinitrogenoxid		Dichlormethan	Cadmium		
	Phtalat		Ethylenoxid	Carbaryl		
	Ethylendibromid		Bly	Kloropren		
	Carbaryl		Kviksølv	Chrom		
			Dinitrogenoxid	Diethylstilbestrol		
			Polybromerede bifenyler	Glycolætere		
			Polyklorerede bifenyler	Kviksølv		
			Tetrachlor-ethylen	Metacrylat (nogle)		
			Xylen	Methylethylketon		

Transplacental carcinogenese

Der er enkelte eksempler på, at miljøpåvirkninger i fostertilstanden kan føre til udvikling af kræft senere i livet. Dyreeksperimenter har vist, at føtus er følsomt over for mutagene påvirkninger tidligt i fosterudviklingen, men at det er resistent overfor tumorudvikling. I modsætning hertil vil en kemisk påvirkning i de senere stadier kunne føre til øget risiko for kræft i afkommet som følge af mutation i en somatisk celle. Kræftprocessen kan fremmes ved udsættelse for stoffer, der promoverer den initierede celle. Således vil afkommet af gravide aber, der er behandlet med en ikke-kræftfremkaldende dosis af stoffet diethylnitrosamin, udvikle leverkræft, når de behandles med fene-mal. Dette er vanskeligt at undersøge hos mennesker, men børn født af rygende mødre har en øget

risiko for selv at udvikle lungekræft og denne risiko forøges, hvis de selv bliver rygere.

Amning

Fedtopløselige og lavmolekylære stoffer kan forekomme i brystmælk i koncentrationer, som er højere end i moderens blod. Fx er brystmælk-/blodplasmaforholdet 0,35 for acethylsalicylsyre og 1 for bly, men 4-10 for polychlorerede bifenyler (PCB). Halveringstiden i brystmælk kan være lang; mens alkohol forsvinder fra brystmælk i løbet af 2-3 timer, er halveringstiden for PCB flere måneder. Det betyder, at halogenerede kulbrinter som PCB, men også pesticidderivater som dieldrin og DDT-metabolitter, med tiden kan ophobes i brystmælk og i en del tilfælde har man konstateret koncen-

Tabel 8.2 Kemiske stoffer i human brystmælk.

Stof	Typisk niveau (ppb)	FDA-aktionsniveau	ADI (mg/kg)	Daglig indtagelse med brystmælk (mg/kg)
Dieldrin	1-6	7,5	0,1	0,8
Heptachlorepoxid	8-30	7,5	0,5	4
PCB	40-100	62,5	1	14
DDT (metabolitter)	50-200	50	5	28

Reference: Rogan W et al. N Eng J Med 1980; 302: 1450

FDA: Food and Drug Administration (USA).

ADI: Allowable Drug Intake.

8

trationer af sådanne stoffer i brystmælk, som overskrider acceptabel daglig indtagelse (ADI) (tabel 8.2). Selv om dette forhold kan være betænkeligt, fastholder de fleste – herunder den danske sundhedsstyrelse – at brystmælkens fordele som næringsmiddel til nyfødte er større end de potentielle risici, der kan være forbundet med den uønskede kemiske påvirkning.

Reproduktionstoksikologisk risikovurdering

In vitro-tests og dyreeksperimentelle undersøgelser af forskelligt tilsnit indtager en central plads ved reproduktionstoksikologiske vurderinger, idet det naturligtvis er målet at opdage og forhindre sundhedsskadelige virkninger, inden der har udspillet sig effekter blandt mennesker. De mange tusinde kemiske forbindelser, som mennesker udsættes for, kan heller ikke i praksis gøres til genstand for epidemiologiske undersøgelser.

Små ændringer i kemisk struktur kan medføre radikalt ændrede teratogene egenskaber, hvorfor kemiske struktur-analogislutninger ikke er pålidelige inden for det reproduktionstoksikologiske område. Fx metaboliseres methoxyethanol til et potent teratogen, mens butoxyethanol er væsentligt mindre toksisk. Toksikokinetiske forhold kan også være vigtige. Nogle stoffer akkumuleres i placenta eller føtalt væv, fx ophobes kviksølv i det

føtale centralnervesystem. Omvendt har man eksempler på, at et kemisk stof nemt passerer placenta, hvorimod den toksiske metabolit ikke gør.

Ved fortolkning af dyreundersøgelser må man være opmærksom på de reproduktionsfysiologiske forskelle mellem dyr og mennesker. Det gælder ikke mindst forskelle i endokrine forhold. Mens hypofysefunktionen er essentiel for den første del af graviditeten hos rotter, spiller hypofysen en mindre rolle efter konceptionen hos mennesker. Mens udskillelse af estrogen og progesteroner fra ovarierne er afgørende for hele svangerskabet hos rotter, overtager placenta produktion af hormoner efter de første 2-3 måneder hos mennesker. Disse grundlæggende fysiologiske forskelle betyder, at kemiske stoffer, som forårsager embryotalitet og resorption hos rotter eller mus, ikke nødvendigvis har abortfremkaldende virkning hos mennesker. En kortlægning af virkningsmekanismer kan derfor være afgørende for at kunne foretage en korrekt ekstrapolation af undersøgelsesresultater.

Når en kemisk forbindelse fremkalder øget hyppighed af specifikke, strukturelle misdannelser efter indgift til drægtige dyr i doser, som ikke er forbundet med intoksikation af moderdyret (ingen symptomer, normal føde-/vandindtagelse), er dette et vigtigt indicium for teratogen effekt hos mennesker. Dette gælder især, hvis den observerede misdannelse er sjælden hos det pågældende forsøgsdyr, og såfremt virkningsmekana-

nismen ikke på forhånd gør en human effekt usandsynlig. Ganespalte er fx almindelig hos mus som følge af stresspåvirkning (udsondring af korticosteroider), men dette forhold kan ikke umiddelbart paralleliseres til mennesker. Embryoletalitet, resorptioner, forsinket knoglevækst, nedsat fostervægt og øget forekomst af uspecifikke misdannelser er almindelige hos små forsøgsdyr ved indgift af høje doser, som medfører åbenbar intoksikation af moderdyret. Såfremt der ikke er anden effekt ved lavere doser end almen giftvirkning på moderdyret, er sådanne fund usikre tegn på teratogenicitet.

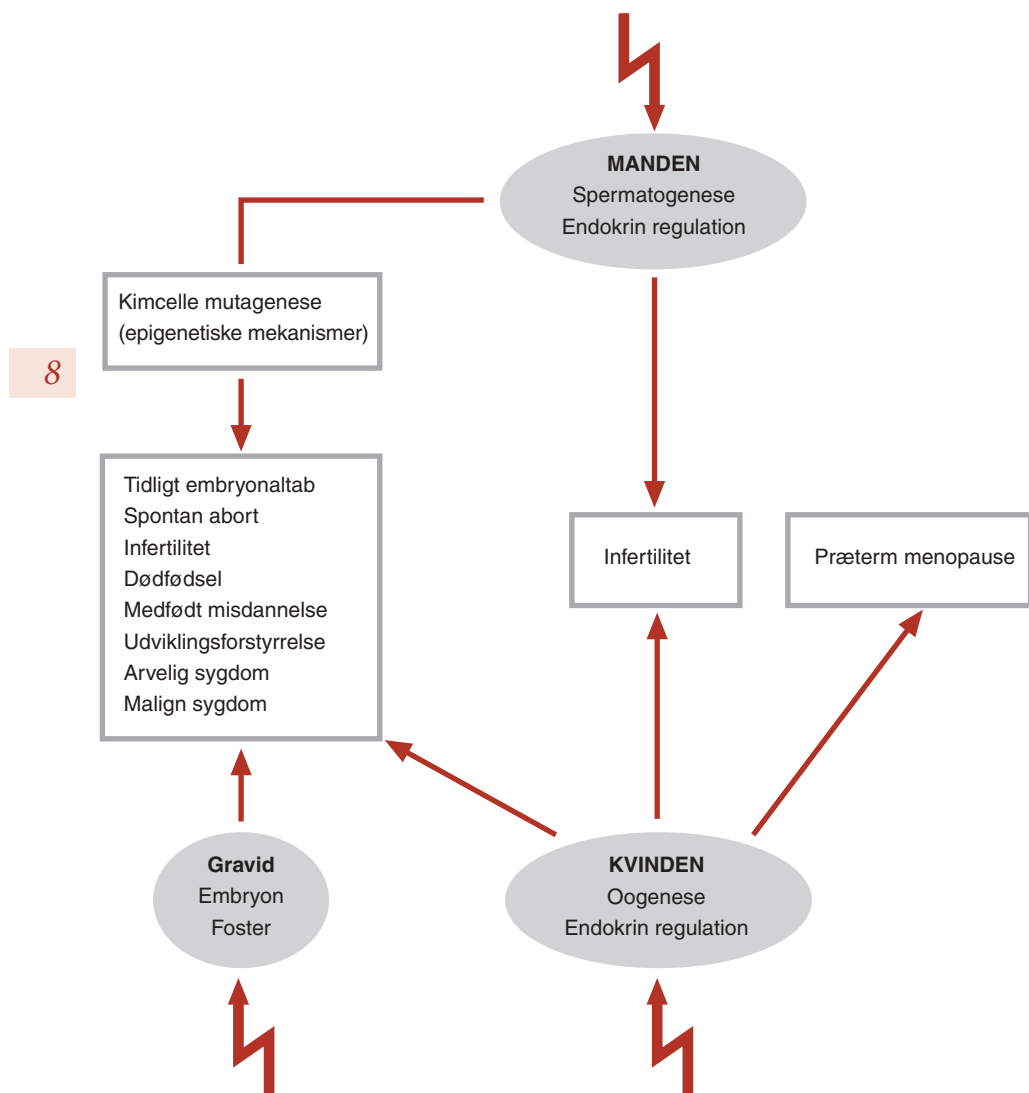
Ved korrekt fortolkning af dyreeksperimentelle resultater synes disse imidlertid at have væsentlig prædiktiv værdi for såvel kongenit malformation som nedsat sædkvalitet, menstruationsforstyrrelser, fostervækst og -udvikling samt transplacental carcinogenese. Alle kendte humane teratogener fremkalder misdannelser i mindst én, og i langt de fleste tilfælde i flere, dyrearter. Omvendt findes talrige stoffer, som er positive i dyreforsøg, men som ikke er kendte humane teratogener. Dette må dog tolkes med forbehold, da humane undersøgelser ifølge sagens natur er sparsomme, og sikre positive kriterier for non-teratogenicitet hos mennesker kun sjældent vil kunne opnås. En undtagelse er acetylsalicylsyre (aspirin), som er teratogent hos gnavere, men næppe for mennesker.

Det antages almindeligvis, at der findes tærskelværdier, hvorunder et stof ikke fremkalder misdannelser eller andre reproduktionsanomalier. Det er erfaringen fra dyreforsøg, at effekt optræder over en kritisk dosisværdi. De små undersøgelsesgrupper, der oftest anvendes i teratogenforsøg (ofte 20 dyr i hver dosisgruppe), kan dog give indtryk af falsk lave tærskelværdier. Der er imidlertid også teoretiske grunde til at antage eksistensen af tærskelværdier; teratogenese er måske

betinget af en metabolit, som først fremkommer ved mætning af et enzymssystem; kapaciteten af et reparationssystem skal måske overskrides, reservecapacitet af embryonale celler skal måske opbruges, inden teratogen virkning udspiller sig. Spørgsmålet om dosisresponsforhold er dog kompliceret i reproduktionstoksikologi, fordi flere forskellige dosisniveauer kan tænkes at være forbundet med forskellige reproduktionsudfald. Hvis ét reproduktionsudfald forhindrer manifestationen af et andet, kan det være vanskeligt at påvise dosis-/effektrelation.

Human reproduktion

Ved *fekunditet* (latin: fecundus, frugtbar) forstås et pars biologiske evne til at føde et sundt barn, som udvikles normalt til puberteten. Selvom fe- kunditet i sagens natur er knyttet til et par, har det mening at tale om henholdsvis mandlig og kvindeligt fe- kunditet. Man vil således tale om nedsat mandlig fe- kunditet, hvis manden har en sygdom i eller udenfor reproduktionsorganerne, som ned- sætter evnen til befrugtning. Ved infertilitet (latin: *fertilis*, frugtbar) forstås ufrivillig barnløshed. I fertilitetsbegrebet indgår altså ønsket om at gøre brug af sin *fekunditet*. I amerikansk faglitteratur skelnes ofte mellem *reproductive toxicity* som be- tegnelse for affektion af reproduktionsorganer i fertil alder og *developmental toxicity* som beteg- nelse for forstyrret udvikling af foster og opvok- sende barn. Sidstnævnte begreb omfatter både strukturelle og funktionelle anomalier. I fig. 8.4 er givet en oversigt over muligheder for påvirkning af reproduktionsprocessen og de forskellige ud- fald, der kan være resultatet heraf. Som det frem- går af det følgende, er det kun en mindre del af de mange biologisk tænkelige påvirkningsveje, som er veldokumenterede hos mennesker.



Figur 8.4 Mulige reproduktionsudfald som følge af udefra kommende påvirkninger af henholdsvis foster, kvinde og mand.

Infertilitet

Når et par med regelmæssigt seksuelt samkvem uden brug af prævention ikke opnår graviditet i løbet af et år, taler man i klinisk sammenhæng om infertilitet. Grænsen på et år er naturligvis arbitrær. Såfremt man antager, at chancen for graviditet i en given cyklus for et par med normal fekunditet er 25%, vil $(1-0,25)^{12} = 3\%$ ikke opnå

graviditet i løbet af 1 år alene på grund af tilfældigheder. Omvendt vil en større eller mindre andel af par med nedsat fekunditet alligevel opnå graviditet inden for det første år. Hvis fx et pars fekunditet er halveret, vil $[1-(1-0.125)^{12}] = 80\%$ alligevel blive gravide i løbet af det første år. Infertilitet i den kliniske betydning kan både skyldes manglende fertilisation og tidlige embryonal-

tab, som ikke giver sig tilkende klinisk – udover måske i form af lette menstruationsuregelmæssigheder.

Epidemiologi

Hyppigheden af infertilitet, forstået som andelen af par, som ikke opnår en graviditet i løbet af ét år, er i størrelsesordenen 15-20%, og tilsvarende oplyser omkring 15% af en tilfældig stikprøve af kvinder i fertil alder, at de har forsøgt at blive gravide mindst ét år, uden held. Prævalensen af primær infertilitet (infertilitet hos par uden børn) og sekundær infertilitet (infertilitet hos par med mindst ét barn) er af samme størrelsesorden – omkring 15%. Blandt disse kan man påvise en tilstand forbundet med nedsat fekunditet hos omkring 50% af kvinderne og hos omkring 40% af mændene.

Det er velkendt, at fekunditeten aftager hastigt fra 30-års alderen hos kvinder, hvorimod fekunditeten hos mænd tilsyneladende først aftager efter 50-års alderen. Der er ret betydelige regionale forskelle i forekomsten af infertilitet i europæiske

lande, men desværre har man ingen pålidelige oplysninger om temporære skift i fekunditet. Derimod er der i efterkrigstiden sket et markant fald i hyppigheden af dizygote tvillingefødsler indtil begyndelsen af 1990'erne, hvor nye infertilitets-behandlingsmetodikker igen har medført en stigning i flerfold fødsler. Det er uvist, om nedsat antal tvillingefødsler afspejler nedsat fekunditet, og indtil videre har man ikke fundet en god forklaring på denne ændring i forplantningsmønsteret.

I andrologiske kredse har man i over 20 år haft en tilbagevendende diskussion om, hvorvidt mænds sædkvalitet er faldet (her: antal spermatozoer/ml sædvæske). På grundlag af opgørelser af infertilitetsklientel, sæd-donormaterialer og befolkningsundersøgelser af forskellig karakter, er der nogle holdepunkter for, at mænd i 1970'erne og 80'erne har lavere spermatozokoncentration end mænd havde i 1940'erne og 50'erne. De data, som ligger til grund for disse undersøgelser, er imidlertid af beskeden validitet, og alle undersøgelser er forbundet med muligheder for bias. Hertil kommer, at det langtfra er alle undersøgelser,

8

Tabel 8.3 Eksempler på fund i arbejdsmedicinske sædkvalitetsundersøgelser de seneste to decennier.

Faggruppe	Arbejds miljøeksponering	Nedsat sædkvalitet*	Nedsat fertilitet
Minearbejdere	Ioniserende stråling	+	.
Industriteknikere	Mikrobølger	+	.
Svejsere/Ovnoperatører	Strålevarme	+	+
Akkumulatorarbejdere	Bly	+	+/-
Svejsere	Mangan, chrom, nikkel	+	+
Arbejdere i kemisk industri	Dibromochloropropan	+	+
Landbrugsarbejdere	Dibromochloropropan	+	.
Pesticidsprøjtere	Ethylendibromid	+	.
Plastindustriarbejdere	Svovlkulstof	+	.
Cytolaboranter	Formaldehyd	-	.

* Ved sædkvalitet forstås spermatozokoncentration, andel spermatozoer med normal morfologi samt andel motile spermatozoer.

De anførte sammenhænge afspejler fund i epidemiologiske undersøgelser og er ikke nødvendigvis udtryk for årsagssammenhænge. Et + i tabellen angiver rapportering af statistisk signifikante associationer i en eller flere undersøgelser, men er ikke nødvendigvis udtryk for en kausal sammenhæng. Tilsvarende angiver – at der ikke er fundet en association.

der tyder på ændring af sædkvalitet over tid. Det er derfor fortsat usikkert, om den mandlige fekunditet rent faktisk har ændret sig.

Patogenese og risikofaktorer

Mandlig fekunditet

8

En række fysiske og kemiske arbejdsmiljøeksponeringer kan påvirke den mandlige fekunditet (tabel 8.3). Et kendt eksempel er ormemedlet *dibromochloropropan (DBCP)*. Industrierbejdere beskæftiget med fremstilling af dette pesticid fik nedsat sædkvalitet allerede efter få måneders eksponering ved lave koncentrationer i luften. DBCP har selektiv toksicitet over for spermatogonier, hvilket forklarer, at der i de sværeste tilfælde indtraf permanent azoospermi. Man har også fundet nedsat sædkvalitet hos arbejdere, der sprøjter med DBCP i banan- og citrus-frugtplantager. Herudover har man mistanke om, at en række andre bekæmpelsesmidler, som fx carbaryl og ethylendibromid, nedsætter sædkvaliteten.

Uorganisk bly påvirker den mandlige fekunditet, når blodbly er over 60 µg pr. dl, men det er fortsat usikkert, om der er effekt af bly ved lavere eksponeringsniveauer. Såfremt det viser sig at være tilfældet, kan bly være en væsentlig årsag til nedsat fekunditet i såvel arbejdsmiljø som ydre miljø. Uorganisk bly har en direkte toksisk virkning på tubuli seminiferi, men bly kan måske også have en virkning på hypothalamus/hypofyse og den hormonale regulation af spermatogenesis. Det er muligt, omend dårligere dokumenteret, at en række andre metaller som *kviksølv*, *cadmium*, *bor* og *hexavalent chrom* kan påvirke testisfunktionen.

Eksponering for det organiske opløsningsmiddel *carbendisulfid* kan ved høje eksponeringsniveauer nedsætte sædkvaliteten – formentlig via en påvirkning af den hormonale regulation. Det er muligt, at aromatiske, organiske opløsningsmidler som *toluen*, *xylene* og *styren* har en indvirkning

på mandlig fekunditet, men indtil videre er området sparsomt udforsket. Ethyleneglycolether, *2-methoxyethanol* og *2-ethoxyethanol* har en udtalt og specifik spermatotoksisk virkning i dyreforsøg, og ved flere undersøgelser af eksponerede arbejdere er også påvist nedsat sædkvalitet. Disse stoffer har ret udbredt anvendelse som organiske opløsningsmidler i maling, rengøringsmidler og trykfarve.

Svejsning af metal kan være forbundet med en påvirkning af sædkvaliteten, og man har også konstateret en øget prævalens af infertilitet og nedsat fertilitetsrate blandt svejsere. Det er dog ikke givet, at der er tale om en toksisk påvirkning (hexavalent chrom, nikkel, mangan, bly). *Strålevarme* ved visse svejseoperationer kan også nedsætte sædkvaliteten. Testis er organismens mest strålefølsomme væv og *ioniserende stråling* på 15 rad medfører oligospermi. Temporær azoospermi opstår efter en dosis på 30 rad. I Danmark spiller radioaktiv stråling næppe en rolle for nedsat forplantning, idet der er effektiv kontrol med eksponeringen.

Man har kendskab til en række andre forhold, som har betydning for den mandlige forplantningsevne. Udsættelse for *varme*, som medfører blot 1 grads stigning af temperaturen i scrotum – som fx ved ophold i sauna – medfører en forbigående halvering af spermatozoantallet med maksimum efter 6 uger. I de senere år er fremsat den hypotese, at prænatal eksponering af drengefostre for *estrogene eller antiandrogene stoffer* kan medføre en nedsættelse af Sertolicelle-bestanden i testis, hvilket i voksenalderen i så fald vil være forbundet med nedsat spermatozoantal.

Kvindelig fekunditet

Man ved forholdsvis lidt om ekstern eksponering og kvindelig fekunditet, hvilket nok skyldes, at oogenesisen i ovariet er væsentligt vanskeligere at undersøge end spermatogenesisen i testis. Vi ved dog, at ovariet er mindre følsomt overfor ionise-

rende stråling end testis – doser under 60 rad har formentlig ingen effekt, mens eksponering på 250-500 rad forårsager temporære menstruationsforstyrrelser hos yngre kvinder.

I en række ældre undersøgelser har man anvendt menstruationsforstyrrelser som markør for en dysfunktion af det kvindelige reproduktionssystem, og der foreligger en del rapporter om menstruationsforstyrrelser hos kvinder eksponeret for fx metallisk kviksølv og aromatiske kulbrinter som styren, toluen og xylen. I de senere år er man begyndt at anvende et direkte og funktionelt mål for fekunditet i form af den tid, der går fra ophør med prævention, indtil graviditet indtræder. Denne såkaldte *time to pregnancy* kan defineres hos omkring 80% af alle kvinder, som bevidst ophører med brug af prævention for at få børn. Ved brug af denne teknik har man påvist nedsat fekunditet blandt klinikassistenter på tandklinikker med eksponering for *dinitrogenoxid* (N_2O) – dog kun ved eksponering uden brug af lokaludsug i mindst 5 timer om ugen.

Tobaksrygning er forbundet med i gennemsnit 2 års tidligere menopause, og dyreforsøg taler for, at dette skyldes en accelereret atresi af oocytter, induceret af polycykliske aromatiske kulbrinter i cigarettrøg. Tobaksrygning ser også ud til at være forbundet med øget risiko for infertilitet og længere *time to pregnancy*. Der er rejst mistanke om, at kaffein nedsætter den kvindelige fekunditet pga. anovulation, men dette er ikke bekræftet i senere undersøgelser. *Excessiv fysisk belastning*, som ved maratonløb, kan forstyrre hypothalamus-/hypofysefunktionen og medføre amenoré, men det er uvist, om fysiske belastninger på lavere niveau har betydning for fekunditet.

Diagnostik og forløb

Arbejdsmedicinsk udredning af infertile par forudsætter først og fremmest en grundig andrologisk og gynækologisk undersøgelse. Herved vil

man få oplysninger om konkurrerende årsagsfaktorer uden relation til arbejdsmiljøeksponeringer, som fx infektiøst betinget tubaokklusion eller svært varikocele. Som altid vil den arbejdsmedicinske diagnostik herefter primært bero på dokumentation af eksponering i relevante tidsrum i forhold til udfaldet. En egentlig dokumentation af arbejdsbetinget infertilitet i form af påvisning af patognomiske karakteristika vil stort set aldrig komme på tale. Ved idiopatisk oligospermi eller anden form for nedsat sædkvalitet kan gentagne sædkvalitetsundersøgelser – efter at den formodede skadelige påvirkning er elimineret ved arbejdsmiljøforanstaltninger eller temporær omplacering – bidrage betydeligt til en afklaring af årsagsforholdene. Dersom den nedsatte sædkvalitet skyldes en direkte eller indirekte betinget toksisk påvirkning af spermatogenesisen, vil man forvente en gradvis bedring af sædkvaliteten i månederne efter eksponeringens ophør. Ved en diagnostisk vurdering af sådanne individuelle forløbs data må man dog være opmærksom på muligheden for lidt reversible, toksisk betingede forandringer i testis, på muligheden for akkumulering i testis af stoffer med meget lang biologisk halveringstid og endelig på den store spontane variation i de fleste mål for sædkvalitet. Selvom sædkvalitetsundersøgelsen er simpel, er det afgørende, at prøveopsamling, præparation og analyse foregår under standardiserede forhold, og at der ved tolkning af undersøgelsesresultaterne på adækvat måde tages hensyn til forhold som seksuel abstinens (antalparametre) og tid fra ejakulation til undersøgelse (motilitetsparametre).

8

Negative graviditetsudfald

Ved *negative graviditetsudfald* forstås i denne sammenhæng de tilstande, der opstår som følge af fejludvikling i blastocyststadiet efter implantation (6.-17. dag), embryogenesen (17.-56. dag) og

Tabel 8.4 Sammenhæng mellem arbejdsmiljøpåvirkning og reproduktionsanomali ved påvirkning af gravide.

Arbejdsmiljøpåvirkning, fag eller branche	Ufrivillig barnløshed	Spontan abort	For tidlig fødsel/ lav fødselsvægt	Medfødt misdannelse	Andet
Sygehuspersonale	+/-	+/-		+/-	Kromosomforandringer
Anæstesi-gasser		+/-		+/-	
Cytostatika		+			
Sterilisering (ethylenoxid)					
Laboratoriearbejde		+/-		+/-	Kræft i kønsorganer
Farmaceutisk arbejde		+/-		\$/+/-	
Hormonmidler		+/-			
Kemisk tøjrensning		+/-		+/-	
Elektronikindustri		+/-			
Tekstilindustri	+/-	+/-	+/-		
Bygningsmalere		+/-			
Plastindustri (plastmonomerer)	+/-	+/-		+/-	
Pesticider		+/-		+/-	
Organiske opløsningsmidler	+/-	+/-	+/-	+/-	Børnekræft, udviklingsforstyrrelser?
Metaller	+	+	+	+/-	Udviklingsforstyrrelser Mental retardering Moderkage insufficiens Børnekræft
Bly		+	+	+	
Methylkviksølv			+/-		
Cadmium					
Arsen					
Ioniserende stråling	+	+		+	Børnekræft
Kortbølger		+/-		+/-	Ændret kønsfordeling
Arbejde ved edb-skærm	+/-	-	-	-	
Støj	+			+/-	Nedsat hørelse hos barnet?
Varme	+			+	
Tunge løft		+/-	+		
Stress (lang arbejdstid, fysisk/psykisk belastning)		+/-		+/-	

De anførte sammenhænge afspejler fund i epidemiologiske undersøgelser og er ikke nødvendigvis udtryk for årsagssammenhænge. Et + i tabellen angiver rapportering af statistisk signifikante associationer i en eller flere undersøgelser, men er ikke nødvendigvis udtryk for en kausal sammenhæng. Tilsvarende angiver - at der ikke er fundet en association.

under foetogenese og fødsel. De vigtigste er *spontan abort* (udstødning af foster inden udgangen af 28. svangerskabsuge), *præterm fødsel* (fødsel inden udgangen af 37. svangerskabsuge), *præmaturitet* (fødselsvægt < 2500 g), *dysmaturitet*, *død-*

fødsel, *kongenit malformation* og *sygelighed som følge af fødselskomplikationer*. Bortset fra fødselskomplikationer er alle de nævnte tilstande relevante i en arbejds- og miljømedicinsk sammenhæng (se tabel 8.4).

Epidemiologi

Spontan abort. Omkring 10-15% af erkendte graviditeter afsluttes inden udgangen af 28. svangerskabsuge med spontan abort, og heraf indtræder 75% allerede inden udgangen af 12. svangerskabsuge. Hyppigheden af spontan abort vil afhænge af, hvorledes man definerer »erkendt graviditet«. I takt med at metoder til tidlig bestemmelse af HCG i urinen vinder indpas, vil graviditeter konstateres på et stadigt tidligere tidspunkt, hvilket alt andet lige vil medføre en højere rapportering af spontane aborter. De tidlige embryonaltab erkendes ikke, eller kun som en uregelmæssighed i blødningsmønsteret. I omkring 40% af klinisk erkendte aborter kan der påvises kromosomaberration. Andelen af konceptionsprodukter med kromosomaberration er større jo tidligere konceptionsproduktet afstødes. Prævalensen af kromosomaberration ved fødslen er 0,2%. Kromosomaberrationer opstår mest sandsynligt i spermatozoen eller oocyten før eller under fertilisation, og hyppigheden er påfaldende ensartet i forskellige befolkningsgrupper. Dette taler imod, at arbejdsmiljøeksponeringer spiller nogen væsentlig rolle for forekomsten af spontan abort med kromosomaberration. Det udelukker dog ikke at dette kan være tilfældet, idet der kunne være tale om genotoksicitet, herunder klastogenicitet. I Danmark er hyppigheden af spontan abort ensartet i forskellige regioner af landet. Der findes ingen pålidelige oplysninger om ændringer over tid i hyppigheden af spontan abort i efterkrigstiden.

Præterm fødsel forekommer i 5-6% af alle erkendte svangerskaber og er snævert korreleret med præmaturitet og nedsat fødselsvægt, som igen er korreleret med den perinatale mortalitet. Prævalensen af præterm fødsel har været bemærkelsesværdig konstant gennem de seneste 20 år i Danmark.

Kongenit malformation konstateres ved fødslen eller i de første leveuger hos omkring 2% af leven-

defødte børn i Danmark, men kongenit malformation af interne organer, som ikke umiddelbart er forbundet med sygelighed, konstateres ofte først senere i livet eller ved obduktion. Den samlede prævalens af tidligt eller sent konstaterede, svære eller lette malformationer, er i størrelsesordenen 5-8%. Den neonatale mortalitet, som følge af kongenit malformation, har været svagt faldende siden 1945, men dette skyldes snarere forbedrede medicinske behandlingsmuligheder end et genuint fald i hyppigheden af malformation. I den periode, man har kunnet følge prævalensen af kongenit malformation i Danmark – via de medicinske fødselsregistre og Misdannelsesregisteret – har man ikke konstateret nogen sikker ændring i hyppighed af specifikke misdannelser udover tegn på, at hypospadi er steget gennem de sidste årtier i Danmark, som i flere andre lande.

Da den neonatale mortalitet er faldet dramatisk i det 20. årh., er den relative betydning af de ofte svære og livslange handicaps ved kongenit malformation vokset. I langt hovedparten af tilfældene er årsagsforholdene uafklarede (fig. 7.1).

Patogenese og risikofaktorer

Kemisk eksponering

Selvom det kun er nogle få hundrede af de mange tusinde, kemiske forbindelser, der er undersøgt udtømmende for reproduktionstoksikologiske virkninger, har man ikke desto mindre dyreeksperimentelle holdepunkter for *developmental toxicity* for en del vidt forskellige kemiske stoffer. Derimod har man kun ganske få epidemiologisk veldokumenterede eksempler på negative graviditetsudfald som følge af erhvervsmæssig eksponering, selvom der gennem de seneste 25 år er gennemført flere hundrede reproduktionsepidemiologiske undersøgelser inden for forskellige fag og erhverv eller – sjældnere – ved udsættelse for bestemte, veldefinerede påvirkninger i arbejdslivet.

Der er mange muligheder for fejlkilder i reproduktionsepidemiologiske undersøgelser, men tilsyneladende modstridende resultater vil ofte kunne forklares af forskelle i eksponeringsniveauer.

Der foreligger en serie ældre undersøgelser, som rapporterer øget forekomst af spontan abort og kongenit malformation i tilslutning til eksponering for *anæstesi-gasser*. Inhalationsanæstesier på operationsstuer med effektiv udsugning anses ikke for at udgøre et problem for gravide under nutidige arbejdsforhold, men man må være opmærksom på, at maskeanæstesi og N₂O-anæstesi på fødestuer og tandklinikker kan give anledning til meget høje, kortvarige peak-eksponeringer, hvis betydning for negative graviditetsudfald ikke kendes. Ved flere undersøgelser af *sygeplejepersonale*, som blander og indgiver *cytostatika* uden særlige beskyttelsesforanstaltninger, er fundet en overhyppighed af spontan abort og kongenit malformation. Og nyere svenske undersøgelser med anvendelse af biomarkører har sandsynliggjort, at der kan forekomme optagelse af cytostatika i organismen ved denne type arbejde. Derfor fraråder man normalt gravide at foretage *opblanding og infusion af cytostatika*. Derimod anses det for usandsynligt at *pleje af patienter i cytostatika-behandling* – herunder håndtering af urinprøver, blodprøver og sekreter – giver anledning til optagelse af cytostatika i et omfang, der kan have nogen praktisk betydning. Der foreligger flere undersøgelser af negative graviditetsudfald blandt *hospitals- og industrilaboranter*. Særligt i den sidstnævnte gruppe er påvist overhyppighed af spontan abort og kongenit malformation, uden at man dog kan pege på de specifikke eksponeringer, der måtte ligge til grund herfor. I de seneste undersøgelser er der dog ikke fundet overhyppigheder, hvilket kan skyldes at arbejdsforholdene er forbedrede.

Eksponering for *organiske opløsningsmidler* (*blandinger, kloropren, carbondisulfid, styren, toluen m.fl.*) er i flere undersøgelser sat i forbindelse med overhyppighed af såvel spontan abort som

visse kongenitte malformationer – fortrinsvis tyndtarmsatresi, læbe-/ganespalte og CNS-anomalier. Der er imidlertid fortsat tale om svagt dokumenterede sammenhænge, idet de forskellige undersøgelser ikke dokumenterer eksponering for specifikke agentia. Men de fleste organiske opløsningsmidler passerer let placenta-barrieren, og vævskoncentrationerne i fosteret er mindst lige så høje som i tilsvarende vævsafsnit hos moderen. Det er nærliggende at antage, at en vedvarende eksponering af fosteret vil kunne have betydning for centralnervesystemets udvikling i analogi med den beskadigelse af centralnervesystemet, man ser hos voksne efter mangeårig, svær eksponering.

Som det fremgår af tabel 8.4, har en række andre fag og kemiske eksponeringer også været sat i forbindelse med øget forekomst af negative graviditetsudfald. Det nyfødte barn kan udsættes for visse chlorerede forbindelser via brystmælk (tabel 8.2).

Fysiske belastninger

Man er stort set enige om, at erhvervsarbejde i almindelighed ikke er en risikofaktor for negative graviditetsudfald som spontan abort og præterm fødsel. Selvom *fysisk aktivitet* under graviditet er forbundet med nedsat blodgennemstrømning i splanknikus og uteringebetet samt fysiologiske ændringer som frigivelse af katekolamin og prostaglandin, er det ganske uvist om, og i givet fald ved hvilke tærskelværdier, disse fysiologiske ændringer har patofysiologisk betydning i form af øget risiko for fx spontan abort og præterm fødsel. Det er således næppe rimeligt at jævnføre erfaringerne med præterm fødsel i tilslutning til excessiv fysisk anstrengelse i den allersidste del af graviditeten med mere fysiologisk fysisk aktivitet. Der foreligger imidlertid fra de senere år relativt konsistente undersøgelsesresultater, som tyder på, at fysiske belastninger i form af *lange arbejdsdage, langvarigt stående arbejde og tunge løft* udgør en risikofaktor for præterm fødsel, men alt i alt

må dokumentationen anses for svag på grund af manglende præcision og dokumentation af de eksponeringer, der studeres. Selvom det således fortsat er meget usikkert, hvad fysisk anstrengelse betyder for graviditetsforløb, har Arbejdstilsynet i Danmark operationaliseret de hidtidige undersøgelsesresultater i *vejledende regelsæt*, som indebærer, at gravide ikke bør løfte på byrder med en vægt over 12 kg, og at den samlede løftede byrde i løbet af en arbejdsdag ikke bør overstige 1 ton. Fysiske belastninger i svangerskabet kan selvsagt være et særligt problem ved sygdomme, som er forbundet med *uteroplacental insufficiens*, som fx *preeklampsi* og *diabetes mellitus*. I disse situationer er der særlig grund til at undgå fysisk, hårdt belastende arbejde.

Virusinfektioner

En række virus vil ved infektion under graviditet indebære en væsentlig risiko for fosterskade og kan i nogle situationer være en konsekvens af smitte under arbejde.

Diagnostik og forløb

De kliniske forhold ved negative graviditetsudfald fremviser i almindelighed ingen særlige træk, som er karakteristiske for de bagvedliggende årsagsfaktorer. Derfor vil det kun sjældent være muligt i enkelttilfælde at dokumentere en sammenhæng med bestemte arbejdsmiljøpåvirkninger. Dette gælder i særdeleshed spontan abort, præterm fødsel og intrauterin væksthæmning, men også langt de fleste tilfælde af kongenit malformation. Målsætningen for en arbejdsmedicinsk udredning vil derfor være at belyse, med hvilken sandsynlighed et givet udfald kan være forårsaget af en given eksponering. Fremgangsmåden her adskiller sig ikke fra de generelle retningslinier ved arbejdsmedicinsk udredning. En række prænatale infektioner er dog forbundet med relativt karakteristiske sygdomsbilleder, men her vil det ofte være usikkert,

om infektionen er erhvervet i erhvervssituationen eller andetsteds. Visse kemiske eksponeringer er ligeledes forbundet med et karakteristisk sygdomsbillede, som fx prænatal eksponering for organisk kviksølv (mikrocefali, mental retardering, spastisk parese) og polychlorede biphenyler (Yusho's sygdom: diskolorering af huden og fostervæksthæmning). Ved arbejdsmedicinsk vurdering af kongenit malformation vil tidspunkt for påvirkning under svangerskabet samt den specifikke type af malformation være væsentlige præmisser for vurdering af årsagssammenhænge.

8

Postnatale kognitive forstyrrelser

En række longitudinelle studier tyder på, at eksponering for *uorganisk bly in utero* kan forårsage diskrete adfærdsændringer og nedsat indlærings-evne, som evt. først bliver manifesteret i de første skoleår. Disse kognitive forstyrrelser er rapporteret ved prænatal eksponering (målt ved navleblodsundersøgelse) så lavt som 10-20 µg pr. dl – blodblyniveauer som stadig er prævalente i store dele af befolkningen i trafikalt belastede områder. Opfølgende undersøgelser tyder på, at disse kognitive forstyrrelser ikke persisterer til skolealderen, med mindre det postnatale blodblyniveau også har været på samme forhøjede niveau. Kilden til prænatal eksponering for bly ved disse niveauer hidrører helt overvejende fra det eksterne miljø – først og fremmest bly i bilers udstødningsgas – og kun i mindre omfang fra arbejdsmiljøet. Der er i øjeblikket mistanke om, at *polychlorede biphenyler* som akkumuleres i fødekæden, kan være forbundet med lignende kognitive forstyrrelser. Det er nærliggende at antage, at også *organiske opløsningsmidler* kan medføre kognitive forstyrrelser postnalt og denne vurdering støttes i nogen grad af dyreeksperimentelle undersøgelser.

Serigrafisk trykning

En 25-årig silkestrykker søger råd så snart graviditeten er konstateret i 6. svangerskabsuge og er foreløbigt fraværsmeldt af sin egen læge under udredningen. Hun foretager silketryk af papskilte. Der anvendes flygtige trykfarver med op til 50% indhold af organiske opløsningsmidler, blandt andet xylen, cyclohexanon og diacetonealkohol. Ved afrensning af rammer og maskine bruges cellulosefortynder på klud og børste. Trykmaskinen er forsynet med kantafsug og et moderne lavtrykluftfornyelsessystem er installeret i arbejdslokalet. Få personbårne luftmålinger ved trykkearbejdet viser en brøksum for organiske opløsningsmidler på op til 36% af grænseværdien efter ibrugtagning af det nye ventilationsanlæg. Silkestrykkeren føler sig en gang imellem lidt ør i hovedet hen mod slutningen af arbejdsdagen. Organiske opløsningsmidler er på basis af befolkningsundersøgelser under stigende mistanke for at fremkalde abort og misdannelser, men sammenhængen er fortsat ret svagt dokumenteret. Xylen har reproduktionstoksikologiske virkninger i dyreforsøg. Det er dog uvist, om virkningerne udspiller sig ved doser, som ikke er toksiske for moderdyret. Ved risikovurderingen lægges vægt på den kendte neurotoksiske virkning hos voksne og det forhold, at organiske opløsningsmidler let passerer gennem moderkagen. På den baggrund findes det ikke forsvarligt at arbejde under de givne forhold i svangerskabet. Virksomheden arbejder på at gå over til brug af UV-hærdende trykfarver uden indhold af organiske opløsningsmidler, men det vil ikke ske i den nærmeste fremtid. Da omplacering ikke kan praktiseres, ender det med, at kvinden bliver fraværsmeldt resten af svangerskabet.

8

skadende stoffer og i Philadelphia i USA foretages løbende opdatering af en elektronisk database, som også indeholder kritiske, sammenfattende vurderinger af reproduktionstoksicitet. Reproduktionstoksikologiske data indgår naturligvis i grundlaget for fastsættelse af de danske grænseværdier for kemiske stoffer i det omfang, der foreligger relevante data, men kommer ikke til udtryk i særlige anmærkninger på Arbejdstilsynets grænseværdiliste, således som det gælder for kræftfremkaldende stoffer. Derimod skal produkter, som indeholder teratogene stoffer, mærkes med særlige risikosætninger i henhold til EU-direktiver. Flere centrale medicinske registre spiller en rolle for overvågning af negative graviditetsudfald. Til *Det Medicinske Fødselsregister* indberettes oplysninger om alle fødsler i Danmark på basis af fødselsanmeldelse. Sundhedsstyrelsen udarbejder løbende fødselsstatistiske oversigter, baseret på registerets oplysninger. Medfødte misdannelser rapporteres også, men Fødselsregisteret giver ikke et fyldestgørende billede af hyppigheden, da indre misdannelser – af fx hjerte og andre organer – ofte først erkendes nogen tid efter fødslen. Derfor oprettedes i 1983 et særligt *Misdannelsesregister*, hvortil læger har pligt til at indberette misdannelser, som konstateres i det første leveår. Endelig er der inden for de seneste år oprettet et *Fertilitetsregister*, som muliggør undersøgelse af fertilitetsrater i bestemte fag og erhverv.

Prævention

De almene principper for forebyggelse af arbejdsbetingede reproduktionsanomalier adskiller sig ikke fra forebyggelse af andre arbejdsbetingede sygdomme. Der er både i Danmark og internationalt taget initiativ til at samle reproduktionstoksikologisk information i databaser for at gøre denne viden lettere tilgængelig i det forebyggende arbejde. I Danmark har Arbejds miljøinstituttet udgivet en liste over kendte og mistænke reproduktions-

Arbejdsmedicinsk rådgivning af gravide

Siden 1981 har gravide kvinder i Danmark uafhængigt af helbredstilstand haft ret til dagpenge, når arbejdets særlige karakter medfører en risiko for barnet (§12, stk. 2 i Sygedagpengeloven). Der kan både være tale om kemiske, fysiske eller biologiske risikofaktorer. Det er en forudsætning for fraværsmelding og ret til dagpenge, at risikoen ik-

Laboratoriearbejde i industrien

25-årig førstegangsbarn gravid i 10. uge med normalt svangerskabsforløb. Har haft sukkersyge i 10 år. Foretager sammen med 4 kolleger fedt- og proteinanalyser på industrilaboratorium. Hertil anvendes dagligt 5 l tetrachlorethen, 2 l acetone, syrer, baser og kvikksølvholdige tabletter. Der er almen ventilation og velfungerende stinkskebe. Brug af tetrachlorethen og acetone – også ophædning – foregår i lukkede systemer. Ved personbårne målinger for disse stoffer findes en brøksum på 1% af grænseværdien. Ved arbejdspladsbesøg konstateres god arbejds-hygiejne. Flere ældre befolkningsundersøgelser viser overhyppighed af abort i laborantfaget – både på hospitals-, forsknings- og industrilaboratorier. I de nyeste undersøgelser og en dansk undersøgelse er der dog ikke fundet overhyppighed. Det kan skyldes at arbejdsforholdene er forbedrede – men de nyeste undersøgelser tager også højde for flere fejlkilder end de ældre. I dette tilfælde arbejdes med chlorerede opløsningsmidler, som er mutagene, og som antages at være fosterskadende. Da udsættelsen i dette tilfælde er ubetydelig, og sikkerhedsforhold og arbejdsrutiner er gode, vurderes, at der ikke er risiko ved at arbejde på laboratoriet under svangerskabet.

ke umiddelbart kan fjernes ved arbejds-hygiejniske foranstaltninger eller omplacering til andet arbejde i samme virksomhed. Retten til fraværs-melding pga. risikofaktorer i arbejdsmiljøet må ikke forveksles med fraværs-melding som følge af svangerskabskomplikationer, der ved fortsat arbejde kan være en risiko for fosteret, (§12, stk. 1 i Sygedagpengeloven) eller med almindelig sygdom-melding. Den økonomiske dækning ved fraværs-melding svarer til almindelige løn, ligesom tiden ikke medgår i de 120 dages fravær, som kan medføre afskedigelse i offentlige virksomheder.

Arbejdsmedicinsk rådgivning af gravide finder sted på grundlag af en arbejdsmedicinsk risikovurdering, der i princippet følger de almene principper for risikovurdering. Disse risikovurderinger foretages i vidt omfang på de arbejdsmedicin-

ske klinikker. Det anslås, at omkring 2% af gravide fraværs-meldes på grund af risiko i arbejdsmiljøet. Der er dog næppe tvivl om, at belastende, fysiske arbejdsforhold er en del af baggrunden for almindelige sygdom-meldinger under graviditeten. Fraværs-melding bør ikke iværksættes uden en grundig udredning, idet en fraværs-melding både kan have negative psykologiske, sociale og job-mæssige konsekvenser. Således rejser en fraværs-melding ved graviditetens konstatering ofte spørgsmålet, om der kan være sket en skade i de allerførste uger. Man skal også tænke på reaktionen på arbejdspladsen, hvor der kan opstå myter om sundhedsfarer, som kan belaste arbejdsklimaet. Når en fraværs-melding er nødvendig, er der derfor et stort behov for information af såvel den gravide som arbejdspladsen.

8

Arbejdsskedeforsikring

Siden 1989 har bestemte fosterskader kunnet anerkendes med barnet som erstatningsberettiget. Det er i Arbejdsskedeforsikringsloven (§2 i Lov nr. 743 af 7. december 1988) fastslået, at det er en forudsætning, at der har været tale om sundhedsskadelig påvirkning af moderen under graviditeten. De tilstande, der er omfattet af Erhvervs-sygdomsfortegnelsen, omfatter relativt velafgrænsede misdannelser og medfødte sygdomme, der kan opstå som følge af infektion under svangerskabet (røde hunde, haresyge, cytomegalovirus, AIDS mv.) samt udsættelse for methyلكviksølv, bly og polyvinylchlorid. Også børnekraft – efter udsættelse for ioniserende stråling i graviditeten – og for tidlig fødsel efter ekstrem fysisk belastning, ulykker og vold vil kunne anerkendes. Indtil videre er der kun forekommet få anerkendelser af arbejds-betingede fosterskader – fortrinsvis som følge af prænatal infektion, som kan sandsynliggøres at hidrøre fra smitte i arbejdsmiljøet.

Litteratur

Barlow SM, Sullivan FM. *Reproductive Hazards of Industrial Chemicals. An Evaluation of Animal and Human Data*. New York: Academic Press, 1982

Dixon RL. *Reproductive Toxicology. Target Organ Toxicology Series*. New York: Raven, 1985

Kline J, Stein Z, Susser M. *Conception to Birth. Epidemiology of Prenatal Development*. Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Volume 14, New York – Oxford: Oxford University Press, 1989

8

Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects. Drug and Chemical Toxicology*, Vol. 2, New York-Basel: Marcel Dekker, 1985

Shepard TH. *Catalogue of Teratogenic Agents*, 6th ed. Baltimore – London: The John Hopkins University Press, 1989

Taskinen H. Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1989; 15: 345-52

Bonde JP, Giwercman A. Occupational hazards to male fecundity. *Reproductive Medicine Review* 1995; 4: 59-73

Collie CF. Male mediated teratogenesis. *Reproductive Toxicology* 1993; 7: 3-9

Miljøstyrelsens rapport nr. 290 *Male Reproductive Health and Environmental Chemicals with Estrogenic Effects*. København: Miljøstyrelsen, 1995