

De mannelijke fertiliteit. Mogelijke gevolgen door beroepsmatig contact met kwik

AUTEUR(S)	R.F.A. Weber ¹ , C. de Baat ²
BRON	Ned Tijdschr Tandheelkd 2000; 107: 495-498.
TREFWOORDEN	Fertiliteit Kwik Beroepsrisico
RUBRIEK	Oorspronkelijke bijdragen
UIT	¹ de afdeling Andrologie en ² de afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam.
ADRES	Dr. R.F.A. Weber AZ Rotterdam Postbus 2040 3000 CA Rotterdam

Samenvatting

Er zijn de afgelopen decennia aanwijzingen voor een toegenomen incidentie van cryptorchisme en hypospadie bij pasgeboren jongens en een toename van testiscarcinoom bij volwassen mannen. Bovendien zou er de sprake zijn van achteruitgang van spermakwaliteit. Een mogelijke verklaring hiervoor is de blootstelling aan hormoonontregelaars *in utero* en op volwassen leeftijd. Blootstelling aan kwik kan leiden tot stapeling in de hypofyse en de testes, hetgeen uiteindelijk een storing in de zaadproductie kan veroorzaken. Het bewijs hiervoor moet echter nog worden geleverd.

Inleiding

In 1992 werd een meta-analyse over spermakwaliteit gepubliceerd waaruit bleek dat in de periode van 1938 tot 1990 een significante afname van de concentratie van zaadcellen in het ejaculaat van gezonde mannen te zien was (Carlsen *et al*, 1992). Met name Sharpe en Skakkebæk (1993) hebben zich de vraag gesteld in hoeverre verhoogde blootstelling aan oestrogenen tijdens de foetale ontwikkeling verantwoordelijk kan worden gesteld voor het optreden van reproductieve functiestoornissen bij de man. Sindsdien zijn er vele publicaties verschenen over de kwaliteit van sperma. Recentelijk werd een aantal van deze publicaties nader bekeken (Mees *et al*, 1997; Weber en Vreeburg, 1998; Van Kooy *et al*, 1998). Geconcludeerd werd dat de onderzoeken moeilijk te vergelijken zijn door verschillen in onderzochte populatie en in opzet en uitvoering ervan. De conclusie dat de kwaliteit van het menselijk sperma de laatste decennia is afgenomen, is aldus niet overtuigend. Het is bovendien zeer opmerkelijk dat geen enkel onderzoek waarin veranderingen van zaadkwaliteit zijn beschreven, melding maakt van een afgenomen vruchtbaarheid (Sherins, 1995). Een mogelijke verklaring voor het verschil in waarnemingen is het plaatselijk verschil in ongunstige invloeden van stoffen die bekend staan als 'endocrine disrupters' of hormoonontregelaars. Naast mogelijke veranderingen van zaadkwaliteit zijn er aanwijzingen voor een toename van de incidentie van het testiscarcinoom (Forman en Møller, 1994; KiGilliland en Key, 1995). Voorts is melding gemaakt van een toename van cryptorchisme (John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group, 1992). Dit houdt in dat de testikels niet zijn ingedaald op de normale plaats in het scrotum (afb. 1).



Afb. 1. Cryptorchisme.

Tot slot zou er een toegenomen incidentie zijn van hypospadie, waarbij de uitmonding van de urethra zich onderaan de glans penis bevindt in plaats van aan de top (afb. 2) (Berkowitz *et al*,

1993).



Afb. 2. Hypospadie.
a. frontaal.



b. lateraal.

Een recentelijk verschenen rapport over "Hormoonontregelaars in de mens" van de Gezondheidsraad (1997) geeft aan dat over de situatie in Nederland nauwelijks iets bekend is (Gezondheidsraad, 1997). Gegevens over veranderingen van de zaadkwaliteit of toename van cryptorchisme of hypospadie ontbreken volledig. Wel lijkt de incidentie van het testiscarcinoom toe te nemen.

Omdat cryptorchisme, hypospadie en wellicht ook het testiscarcinoom *in utero* ontstaan, is - zoals eerder genoemd - gepostuleerd dat deze afwijkingen en de vermindering van de spermakwaliteit een gemeenschappelijke etiologie hebben (Sharpe en Skakkebæk, 1993). Blootstelling aan oestrogenen van de zich ontwikkelende foetale testis, in week 12 tot 16 van de zwangerschap, staat hierbij centraal. De blootstelling aan hormoonversturende stoffen kan echter niet alleen *in utero* optreden, maar ook tijdens het volwassen leven, onder andere via de voeding, het drinkwater, de lucht en de huid. Zo is al langer bekend dat beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, oplosmiddelen en organometalen de spermakwaliteit kan verslechteren (Tielemans *et al*, 1999). Het werkingsmechanisme van vooral organometalen lijkt evenwel anders te zijn dan aangegeven in de hypothese van Sharpe en Skakkebæk (1993). De meeste literatuur betreft de beroepsmatige blootstelling aan lood met duidelijke effecten op de spermatogenese en de endocriene regulatie van de testes (Baranski, 1993). Veel minder overtuigend zijn de effecten van cadmium en kwik. Het is vooral van kwik bekend dat het door de testes van de muis wordt opgenomen en de vroege stadia van germinale cellen beïnvloedt. Gegevens bij de mens zijn uiterst schaars en laten geen afname van de mannelijke vruchtbaarheid zien (Lauwerys *et al*, 1985). Gegevens over de associatie van blootstelling aan kwik met genitale afwijkingen zijn niet voorhanden.

Regelmatig verschijnen er publicaties over de vermeende schadelijke gevolgen van kwik in amalgaam. Telkens weer veroorzaken deze publicaties commotie bij delen van de bevolking. Deze commotie ontstaat voornamelijk over de vermeende gezondheidsschade voor patiënten. De mogelijke gevolgen voor tandheelkundige zorgverleners krijgen publicitair nauwelijks aandacht, maar zijn vermoedelijk wel groter (Van Rossum en Vrijhoef, 1987).

Schadelijkheid en kringloop van kwik

Kwik is een toxisch metaal. In het milieu vertonen kwik en zijn verbindingen een kringloop. Als oplosbare verbinding komt het in de bodem of het water terecht, waar het wordt gereduceerd tot metallisch kwik, verdampt, oxideert of weer een nieuwe verbinding aangaat. Daarnaast zijn er diverse industrieën die kwik en kwikverbindingen verwerken in hun producten of gebruiken bij hun productieprocessen (Schuurs en Davidson, 1993). Bepalend voor de mogelijke gezondheidsrisico's zijn de wijze waarop het contact met kwik plaatsvindt en welke hoeveelheid

en concentraties dit betreft.

Kwik in de tandartspraktijk

Kwik is een belangrijk bestanddeel van amalgaam dat in de tandheelkundige praktijken vroeger op grote schaal werd gebruikt. Door de intrede van de tandkleurige vulmaterialen is het gebruik van amalgaam c.q. kwik aanmerkelijk teruggedrongen. Het risico van het werken met kwik voor tandheelkundige zorgverleners is in kaart gebracht door de Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde (NMT), de beroepsorganisatie van tandartsen en tandarts-specialisten (Van Rossum en Vrijhoef, 1987). Om de risico's te beperken is een goede kwikhygiëne een eerste vereiste. Dit betekent dat een aantal maatregelen nodig is, waaronder niet morsen, een goede opslag, een goed mengapparaat en goede ventilatie. Bij een goede kwikhygiëne blijft de hoeveelheid kwikdamp in de lucht tijdens diverse tandheelkundige handelingen door gebruik van onder meer waterspray en afzuiging beperkt tot ver onder het voor kortdurende blootstelling beroepsmatig aanvaardbaar geachte niveau van $50 \mu\text{g Hg/m}^3$ lucht (Brune *et al*, 1980; Eley en Cox, 1987; Herber *et al*, 1988).

De belangrijkste wijze waarop kwik bij tandheelkundige zorgverleners in het lichaam terecht komt, is door middel van ingeademde kwikdampen die via de longen in de bloedbaan worden opgenomen. Via de bloedbaan kan kwik accumuleren in allerlei organen. De retentietijd in het lichaam wordt weergegeven met de biologische halfwaardetijd van kwik die per orgaan varieert van enkele dagen tot maanden. De langste retentietijd is gevonden in de hersenen, de nieren en de testes (Gladys *et al*, 1993).

Mogelijke gevolgen van contact met kwik

Door de opslag van kwik in een deel van de hersenen (hypofyse) en de testes kan een verstoring in de productie van geslachtshormonen optreden en dit zou gevolgen kunnen hebben voor de vruchtbaarheid.

Aanwijzingen voor deze opslag komen voornamelijk uit onderzoek met proefdieren (Thorlacius *et al*, 1985; Moller-Madsen en Thorlacius-Ussing, 1986; Vachhrajani en Chowdhury, 1990; Ng en Liu, 1990; Ernst *et al*, 1993). In autopsiemateriaal afkomstig van tandheelkundige zorgverleners werd een hoge kwikconcentratie gevonden in hypofyseweefsel vergeleken met controlepersonen (Nylander *et al*, 1989; Nylander en Weiner, 1991). De serumconcentraties van luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en testosteron zijn onveranderd bij personen blootgesteld aan kwik (Barregard *et al*, 1994; Erfurth *et al*, 1990). Wel is een statistisch significante negatieve correlatie gevonden tussen het serum sekshormoonbindend globuline (SHGB), het belangrijkste testosteronbindende eiwit, en beroepsmatige blootstelling aan kwik (McGregor en Mason, 1991).

Sommige onderzoekers suggereren dat de totale hoeveelheid aan zware metalen in het vrouwelijk lichaam een oorzaak voor onvruchtbaarheid is (Gerhard *et al*, 1998). Een methode om de blootstelling aan kwikdamp van zowel vrouwen als mannen te meten, is het bepalen van de hoeveelheid kwik in de urine. Deze is in dezelfde orde van grootte als de hoeveelheid kwikdamp in de lucht in de werkruimte (Hg/m^3). Uit een in 1988 uitgevoerd onderzoek bleek dat ongeveer 10% van de Nederlandse tandartsassistenten 25-47 μg kwik per gram creatinine in de urine had. De gemiddelde hoeveelheid van de mannelijke tandartsen was nog iets hoger, dus juist binnen het aanvaardbaar geachte niveau (Herber *et al*, 1988). Op grond van literatuurgegevens is de conclusie gerechtvaardigd dat tegenwoordig slechts een klein deel van de vrouwelijke en mannelijke tandheelkundige zorgverleners problemen met de fertiliteit heeft die te wijten zijn aan de blootstelling aan kwik als de MAC wordt overschreden (Schuurs, 1999). Hierbij dient te worden aangetekend dat de literatuurgegevens betreffende mannelijke tandheelkundige zorgverleners uitermate beperkt zijn.

Mogelijke gevolgen voor de mannelijke fertiliteit

De gegevens over de effecten van kwik op de voortplantingsfuncties van mannen in het algemeen zijn bijzonder spaarzaam. Dierproeven hebben evenwel aangegeven dat bij blootstelling aan kwik er stapeling in de testes optreedt en dat er negatieve effecten zijn op de voorlopers van zaadcellen in de testes (Lee en Dixon, 1975).

Het aantal miskramen bleek groter te zijn bij vrouwen van mannen die beroepsmatig blootgesteld waren aan kwikdampen, vergeleken met vrouwen van mannen, die niet waren blootgesteld (Cordier *et al*, 1991). Helaas ontbreken in dit onderzoek gegevens over

spermakwaliteit en testisfunctie, gemeten aan luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH), testosteron en sekshormoonbindend globuline (SHBG). Vooral van het SHBG is een doch zeer geringe verlaging gerapporteerd bij mannen die aan kwikdampen blootgesteld zijn geweest (McGregor en Mason, 1991).

Meer recent is een onderzoek gepubliceerd van Hanf et al (1996) bij 80 mannen van paren met een vruchtbaarheidsprobleem. De conclusie van de auteurs was dat er geen verband bestond tussen het aantal amalgaamvullingen en de spermakwaliteit, uitgedrukt als vruchtbaarheidsindex. Ofschoon deze index gebruikmaakt van concentratie, motiliteit en morfologie van de zaadcellen, ontbreken de gegevens over deze parameters en ontbreken andere klinische gegevens die de spermakwaliteit mede bepalen. Gezien dus het feit dat bij 75% van de bestudeerde mannen geen kwik in het sperma kon worden aangetoond, ontbreekt een goede controlegroep van verminderd vruchtbare mannen die aan kwik zijn blootgesteld. De conclusies van dit onderzoek lijken dan ook niet gerechtvaardigd. Interessant in dit opzicht is de waarneming dat de kwikconcentratie in het haar van subfertiele mannen uit Hong Kong 40% hoger was dan die in het haar van fertiele mannen (Dickman *et al*, 1998).

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat kwikchloride en methylkwikchloride de motiliteit van zaadcellen sterk reduceerden (Ernst en Lauritsen, 1991). Het kwik kon worden aangetoond in het 'midpiece' en de staart van zaadcellen. HgCl₂ bleek verder in staat om de penetratie van zaadcellen in het cervixslijm zowel kwantitatief als kwalitatief te remmen (Eggert-Kruse *et al*, 1992).

Slotbeschouwing

Er zijn aanwijzingen dat bij de man de voortplantingsfuncties de afgelopen jaren negatief worden beïnvloed. Vooral de zaadkwaliteit zou achteruitgaan en de incidentie van cryptorchisme, hypospadië en testiscarcinoom toenemen. Het bewijs dat blootstelling aan hormoonontregelaars *in utero*, maar wellicht ook op volwassen leeftijd hiervoor verantwoordelijk is, moet evenwel nog worden geleverd.

Over de effecten van kwik op de fertiliteit van de man is nauwelijks iets bekend en verder onderzoek is gewenst. Een belangrijk aandachtspunt daarbij is het beroepsrisico van tandartsen.

Literatuur

- BARANSKI B. Effects of the workplace on fertility and related reproductive outcomes. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 81-90.
- BARREGARD L, LINDSTEDT G, SCHUTZ A, SALLSTEN G. Endocrine function in mercury exposed to chloralkali workers. *Occup Environ Med* 1994; 51: 536-540.
- BERKOWITZ GS, LAPINSKI RH, DOLGIN SE, GAZELLA JG, BODIAN CA, HOLZMAN IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92: 44-49.
- BRUNE D, HENSTEN-PETTERSEN A, BELTESBREKKE H. Exposure to mercury and silver during removal of amalgam restorations. *Scand J Dent Res* 1980; 88: 460-463.
- CARLSEN E, GIWERCMAN A, KEIDING N, SKAKKEBÆK NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992; 305: 609-613.
- CORDIER S, DEPLAN F, MANDEREAU L, HEMON D. Paternal exposure to mercury and spontaneous abortions. *Br J Ind Med* 1991; 48: 375-381.
- DICKMAN MD, LEUNG CK, LEONG MK. Hong Kong male subfertility links to mercury in human hair and fish. *Sci Total Environ* 1998; 214: 165-174.
- EGGERT-KRUSE W, ROHR G, JOCHUM R, ADOLPH M, RUNNEBAUM B. The effect of heavy metals on the *in vitro* interaction between human sperm and cervical mucus. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 1383-1389.
- ELEY BM, COX SW. Mercury from dental amalgam fillings in patients. *Br Dent J* 1987; 163: 221-226.
- ERFURTH EM, SCHUTZ A, NILSSON A, BARREGARD L, SKERFVING S. Normal pituitary hormone response to thyrotrophin and gonadotrophin releasing hormones in subjects exposed to elemental mercury vapour. *Br J Ind Med* 1990; 47: 639-644.
- ERNST E, CHRISTENSEN MK, POULSEN EH. Mercury in the rat hypothalamic arcuate nucleus and median eminence after mercury vapor exposure. *Exp Mol Pathol* 1993; 58: 205-214.
- ERNST E, LAURITSEN JG. Effect of organic and inorganic mercury on human sperm motility. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68: 440-444.
- FORMAN D, MØLLER H. Testicular cancer. *Cancer Surv* 1994; 19-20: 323-341.
- GERHARD I, MONGA B, WALDBRENNER A, RUNNEBAUM B. Heavy metals and fertility. *J Toxicol Environ Health* 1998; 54: 593-611.

- GEZONDHEIDSRAAD. Hormoonontregelaars in de mens. Den Haag: Gezondheidsraad 1997/08.
- GILLILAND FD, KEY CR. Male genital cancers. *Cancer* 1995; 75: 295-315.
- GLADYS S, MEERBEEK B VAN, VANHERLE G, LAMBRECHTS P. Amalgaam. IV. Het metabolisme van kwik. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1993; 100: 179-182.
- HERBER RFM, GEE AJ DE, WOBOWO AAE. Exposure of dentists and assistants to mercury: mercury levels in urine and hair related to conditions of practice. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 153-158.
- HANF V, FORSTMANN A, COSTEA JE, SCHIEFERSTEIN G, FISCHER I, SCHWEINSBERG F. Mercury in urine and ejaculate in husbands of barren couples. *Toxicol Lett* 1996; 88: 227-231.
- JOHN RADCLIFFE HOSPITAL CRYPTORCHIDISM STUDY GROUP. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male birth. *Arch Dis Childhood* 1992; 67: 892-899.
- KOOY R VAN, TIELEMANS E, WEBER RFA, VELDE E TE. Blootstelling aan pseudo-oestrogenen en spermakwaliteit. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2505-2508.
- LAUWERYS R, ROELS H, GENET P, TOUSSAINT G, BOUCKAERT A, COOMAN S DE. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med* 1985; 7: 171-176.
- LEE IP, DIXON RL. Effects of mercury on spermatogenesis studied by velocity sedimentation cell separation and serial mating. *J Pharmacol Experiment Therap* 1975; 194: 171-181.
- MCGREGOR AJ, MASON HJ. Occupational mercury vapour exposure and testicular, pituitary and thyroid endocrine function. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10: 199-203.
- MEES MM, CUIJPERS CEJ, PIERSMA AH. Is sperm quality actually declining? A literature survey. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu(RIVM. Report no. 650030.001, 1997.
- MOLLER-MADSEN B, THORLACIUS-USSING O. Accumulation of mercury in the anterior pituitary of rats following oral or intraperitoneal administration of methyl mercury. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1986; 51: 303-311.
- NG TB, LIU WK. Toxic effect of heavy metals on cells isolated from the rat adrenal and testis. *In Vitro Cell Dev Biol* 1990; 26: 24-28.
- NYLANDER M, FRIBERG L, EGGLESTON D, BJORKMAN L. Mercury accumulation in tissues from dental staff and controls in relation to exposure. *Swed Dent J* 1989; 13: 235-243.
- NYLANDER M, WEINER J. Mercury and selenium concentrations and their interrelations in organs from dental staff and the general population. *Br J Ind Med* 1991; 48: 729-734.
- ROSSUM GMJM VAN, VRIJHOEF MMA, eds. Kwikbelasting in de Nederlandse tandartspraktijk. Nieuwegein: Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde, 1987.
- SCHUURS AHB, DAVIDSON CL. Amalgaam. II. Kwikbronnen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1993; 100: 7-10.
- SCHUURS AHB. Reproductive toxicity of occupational mercury. A review of the literature. *J Dent* 1999; 27: 249-256.
- SHARPE RM, SKAKKEBÆK NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-1395.
- SHERINS RJ. Are semen quality and male fertility changing? *N Engl J Med* 1995; 332: 327-328.
- THORLACIUS-USSING O, MOLLER-MADSEN B, DANSCHER G. Intracellular accumulation of mercury in the anterior pituitary of rats exposed to mercuric chloride. *Exp Mol Pathol* 1985; 42: 278-286.
- TIELEMANS E, BURDORF A, VELDE E TE, ET AL. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. *Fertil Steril* 1999; 71: 690-696.
- VACHHRAJANI KD, CHOWDHURY AR. Distribution of mercury and evaluation of testicular steroidogenesis in mercuric chloride and methylmercury administered rats. *Indian J Exp Biol* 1990; 28: 746-751.
- WEBER RFA, VREEBURG JTM. Bias and confounding in studies of sperm counts. *Pure Appl Chem* 1998; 70: 1703-1711.

Summary

Male fertility. Occupational hazards by exposure to mercury

In the last decades there is circumstantial evidence for an increased incidence of cryptorchidism and hypospadias in new-born boys and an increased incidence of testicular cancer in adults. Moreover, there are indications that sperm quality is declining. Exposure to endocrine disruptors in utero and during adulthood is a possible explanation for the impairment of male reproductive health. Exposure to mercury may lead to deposition in the pituitary gland and the testicular tissues causing impairment of testicular function, especially spermatogenesis. Evidence based research

is needed.

Key words:

- Fertility
- Mercury
- Occupational hazard