

Werken met kwik: oorzaak van vruchtbaarheidsproblemen voor vrouwen?

Samenvatting. Uit dierproeven, casuïstiek en epidemiologisch onderzoek blijkt blootstelling aan een hoge concentratie kwikdamp het risico op reproductieve problemen te vergroten. In dit artikel wordt ingegaan op deze materie in zoverre het de blootstelling aan kwik van vrouwen betreft. Het lijkt verantwoord te concluderen dat reproductieve effecten onwaarschijnlijk zijn, tenzij de kwikhygiëne zo slecht is dat de *Maximaal Aanvaardbare Concentratie* (MAC) voor vrouwen wordt overschreden. De relatie tussen cyclus- en conceptieproblemen door kwikdampconcentraties kleiner dan de MAC behoeft onderzoek.

SCHUURS AHB. Werken met kwik: Oorzaak van vruchtbaarheidsproblemen voor vrouwen? Ned Tijdschr Tandheelkd 1998; 105: 401-403.

Uit de vakgroep Cariologie, Endodontologie en Pedodontologie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA).

Trefwoorden: Kwik – Reproductie – Congenitale malformatie

Datum van acceptatie: 1 maart 1997.

Adres: Dr. A.H.B. Schuurs, ACTA, Louwesweg 1, 1066 EA Amsterdam.

1 Inleiding

Tandartsen en tandartsassistenten nemen door hun werk elementair kwik in dampvorm op, en daarnaast organisch en anorganisch kwik uit het dieet en eventueel uit de eigen vullingen. De gezondheidsrisico's van werken met kwik werden in 1987 in een rapport van de Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde (NMT) beschreven (Van Rossum en Vrijhoef, 1987), maar reproductieve stoornissen kwamen hierin niet aan de orde. De kennis hierover uit dierproeven, casuïstiek en epidemiologisch onderzoek, in zoverre het vrouwen betreft, komt onderstaand aan de orde. Voor de geïnteresseerde lezer is een uitgebreid rapport (inclusief een honderdtal literatuurreferenties) over deze materie beschikbaar (Schuurs, 1996).

2 Dierproeven

Uit dierproeven komt naar voren dat alle chemische vormen van kwik tijdens en/of vóór de dracht, in vaak hoge doses (mg/kg) en veelal per injectie toegediend, leiden tot reproductieve problemen, zoals spontane abortus, congenitale malformaties, infertiliteit en cyclusproblemen. Hierbij lijkt een dosis-responsrelatie aanwezig.

Deze bevindingen bij dieren mogen echter niet geëxtrapoleerd worden naar mensen die chronisch blootstaan aan (relatief) lage doses elementair kwik, omdat onder meer stimulatie van de vorming van kwik-bindend metallothioneïne de effecten van lage doses zal temperen of voorkomen en van hoge doses niet of onvoldoende. De experimenten tonen wel de potentie tot reproductieve effecten van kwik aan.

3 Casuïstiek

In de literatuur zijn een aantal casuïstische mededelingen te vinden omtrent werken met kwik en reproductieve stoornissen bij vrouwen. In 1988 had ongeveer 10% van Nederlandse tandartsassistenten 25-47 µg kwik/g creatinine in de urine (HgU) (Herber *et al*, 1988). Door een lekkende amalgaamschudder had een tandarts vóór haar zwangerschap een gehalte van 60 µg Hg/g creatinine, ten tijde van de conceptie circa 15 µg, daarna weer ongeveer 25 µg. Haar kind, dat een normaal geboortegewicht had, toonde ook twee jaar later geen afwijkingen. Hetzelfde geldt voor de baby van een vrouw die de eerste vier maanden van haar zwangerschap in haar woning aan lucht met 20-60 µg Hg⁰/m³ was blootgesteld en een HgU van 230 µg/l had. Maar de baby van een tandarts, die tot haar 35ste zwangerschapsweek in lucht met 1000 µg Hg⁰/m³

werkte, had echter wel een laag geboortegewicht en hersenletsel; een causaal verband met kwik is hiermee niet bewezen.

4 Beroepsgebonden epidemiologisch onderzoek onder vrouwen

Op subjectieve grond is dit onderzoek ingedeeld in voor kwik zeer ongunstige uitkomsten (abortus, malformaties), voor kwik ongunstige uitkomsten (cyclus- en conceptieproblemen) en neutrale uitkomsten (geen effecten). In tabel 1 wordt een overzicht van de betreffende onderzoeken gegeven.

4.1 Voor kwik zeer ongunstige uitkomsten

In een Russische kwiksmelterij (1A in tab. 1) bevatte de lucht driemaal méér kwik dan de voor vrouwen *Maximaal Aanvaardbare Concentratie* (MAC) van 25 µg Hg⁰/m³ lucht/40-urige werkweek; spontane abortus (17%) kwam vaker voor dan bij de controlegroep (5%) (WHO, 1991).

In Groot-Brittannië (1B, tab. 1) traden miskramen vooral bij de eerste zwangerschap bij tandartsen 2% vaker op dan bij artsen (anesthesisten) en 4% meer dan in andere Britse onderzoeken. Geboortegewichten waren laag en gelijk aan die bij de laagste sociale klasse (Nixon *et al*, 1979; Gordon, 1981). Een hoge non-respons (44%), de onbekende kwikbelasting, het frequent gebruik van narcotische gassen, en geselecteerde controlegroepen bemoeilijkten de beoordeling van de rol van kwik.

In Polen (1C, tab. 1) werd amalgaam gemengd in een open mortier, wat tot overschrijding van de MAC zal hebben geleid. Tandartsen en tandartsassistenten hadden méér kwik in het haar (HgH) dan de controlegroepen (Sikorski *et al*, 1987), maar HgH is alleen een goede maat voor organische kwikbelasting. Het verschil in HgH kan zijn oorzaak vinden in onder meer visconsumptie en industriële vervuiling. Gemeld werden abortus, cyclusstoornissen en congenitale malformaties, merendeels spina bifida waarvan de etiologie niet zeker is (kwik?) en de incidentie onverklaarde pieken toont (Larsson, 1992). Relevante factoren, zoals levensstijl en gebruik van narcosegassen, werden in deze drie onderzoeken niet meegenomen.

Kwik, in onderzoek 1D (tab. 1), verdubbelde zowat het risico (1,8; Betrouwbaarheidsinterval BI = 1,0-3,2) op spontane abortus voor tandartsassistenten die meer dan 50 amalgamen per week hielpen vervaardigen (Rowland *et al*, 1995). Een externe controlegroep ontbrak echter en het hoog veronderstelde kwikaanbod werd wederom niet gemeten.

4.2 Voor kwik ongunstige uitkomsten

In een kwiklampenfabriek (2A, tab. 1) waren vrouwen vier jaar aan gemiddeld 50 µg Hg⁰/m³ lucht blootgesteld, daarna aan 10 µg. Onderscheiden werden: A) hoge blootstelling aan kwik ten tijde van het onderzoek én veel stress; B) lage blootstelling en weinig stress; en C) geen blootstelling en gemiddelde stress (in een fabriek elders). Enkele cyclusproblemen kwamen in groep A vaker (38-47%) voor dan in groepen B en C (resp. 21-32% en 18-29%), maar abortus kwam enkele procenten vaker voor in groep C (14%). Onduidelijk is welke rol aan de stress en welke aan het kwik moet worden toegeschreven. Congenitale gebreken (heupdislocaties) bij groep A en B bleken regiogebonden en hebben vermoedelijk niets met kwik te maken (De Rosis *et al*, 1985).

In onderzoek 2B bleek de kans op conceptie per menstruele cyclus verlaagd tot 63% (95% BI = 0,42-0,96%) als meer dan 30 amalgamen per week werden vervaardigd, maar dat uitsluitend als de kwikhygiëne slecht was. Een goede kwikhygiëne vergrootte zelfs de kans op zwangerschap in die situatie tot 132% (95% BI = 97-180%) (Rowland, 1994). Wellicht kwam dit tot bevordering van metallothioneïnevorming. Vrouwen die de voorgaande vier jaar niet zwanger waren geweest, werden van het onderzoek uitgesloten, waardoor de uitkomsten aan betekenis verliezen.

4.3 Neutrale uitkomsten

Gebruik van narcosemiddelen in de tandheelkunde leidde in de Verenigde Staten tot abortus en congenitale malformaties, maar kwikgebruik had geen effect op de uitkomsten (3A, tab. 1) (Cohen *et al*, 1980).

In Denemarken (onderzoek 3B, tab. 1) werden tandartsassistenten (amalgam, lachgas), arbeidsters (organische oplosmiddelen) en tuiniersters (pesticiden) via zelf-rapportage en ziekenhuisgegevens vergeleken met referentiegroepen op de kans op spontane abortus. Kwik had geen effect, maar de kwikbelasting werd niet vastgesteld. Gecontroleerd werd voor lawaai en ploegendienst (Heidam, 1984).

Wederom bleek in de Verenigde Staten geen effect van kwik op abortus (onderzoek 3C, tab. 1) (Brodsky *et al*, 1985), maar de één derde non-respons kan zowel tot onder- als over-rapportage hebben geleid, bijvoorbeeld vanwege onwil om abortus te melden of juist wel wegens boosheid. Congenitale malformaties kwamen 3% vaker voor bij kinderen van tandartsassistenten dan van echtgenoten van tandartsen (onderzoek 3C), wat op sociale omstandigheden zou berusten. Controlegroepen ontbraken. De grove groepsindeling naar kwikbelasting kan incorrect zijn.

In Zweden (3D, tab. 1) was volgens officiële gegevens over de jaren 1976 en 1981-1986 in vergelijking met de bevolking geen sprake van méér abortus en congenitale malformaties (waaronder spina bifida) door kwik (Ericson en Källen, 1989). Door een goede hygiëne zal de blootstelling aan kwik in Zweedse tandartspraktijken laag zijn, maar de grootte ervan werd niet bepaald.

Kinderen van moeders die met kwik werkten (3E, tab. 1) had-

Tabel 1. Samenvatting van de belangrijkste gegevens uit enkele epidemiologische onderzoeken. Een minteken (-) geeft aan dat een afwijking niet is onderzocht. Getallen tussen haakjes () voor spontane abortus zijn de percentages voor controles.

Classificatie Land	Werkplaats	N	Abortus N	%	Malformaties	Cyclusstoornis	Geboortegewicht
1. Zeer ongunstig							
A. Rusland	kwikmelterij	168	17	(5)	-	-	-
B. GB	tandheelkunde	1.271	13	(11)	Nee	-	Laag
C. Polen	idem	81	16	(11)	Jaa	Ja	-
D. VS 1995	idem	1.465					
	assist. >50 am.	130	13b	(7)	-	-	-
2. Ongunstig							
A. Italië	lampenfabriek	153	12	(14)	Jac	Ja	-
B. VS 1995	tandheelkunde	407					
	>30 am.		-		-	Jad	-
	<30 am.		-		-	Nee	-
3. Neutraal							
A. VS 1980	tandheelkunde	60.000	Nee		Nee	-	-
B. Denemarken	idem	449	11	(14)	-	-	-
C. VS 1985	assistentes:	21.202					
	0-40 am.		11		Ja	-	-
	> 40 am.		10		Nee	-	-
	echtgenotes:	2.1634					
	0-40 am.		8		Nee	-	-
	> 40 am.		7		Nee	-	-
D. Zweden	idem	8.157	Nee		Nee	-	Laagf
E. VS 1993	gezondheidszorg						
	defecten	4.915	-		-	-	-
	gezond	3.027	-		Nee	-	-
F. Noorwegen	tandheelkunde	859	?g		-	Neeh	-
	leraressen	755	?		-	-	-

a) Van de zes congenitale malformaties betroffen vijf spina bifida.
 b) Het relatieve risico op abortus steeg tot 1.8
 c) Het betrof in zes van de zeven gevallen heupdislocaties, die regiogebonden voorkwamen.
 d) De kans op conceptie per menstruele cyclus, die bij >30 amalgamen per week én een slechte kwikhygiëne verlaagd bleek, maar die onverklaard groter was dan bij controles als de kwikhygiëne goed was.
 e) Bij 0-40 amalgamen/week 3% congenitale malformaties, bij >40 amalgamen 4% (beide binnen het normale).
 f) Alleen bij assistentes, niet bij tandartsen (sociaal-economische oorzaak?).
 g) Abortus niet uitgesplitst voor beide groepen.
 h) Aantal maanden waarbinnen men voor de eerste keer zwanger werd.

den geen verhoogd risico op ernstige geboortedefecten (relatieve risico = 1,0; 95% BI = 0,3-3,0), maar in dit onderzoek waren slechts 13 met kwik belaste moeders aanwezig (Matte *et al*, 1993).

Tot slot, het aantal maanden waarbinnen tandartsen en leraressen voor de eerste maal zwanger werden (3F, tab. 1) (Sundby en Dahl, 1994), verschilde niet significant van elkaar, maar alweer werd de kwikbelasting niet gemeten.

5 Effecten op cellulair niveau

Volgens sommige onderzoekers zou kwik hormonaal (via de hypofyse-hypothalamus-gonaden as) tot onregelmatige menstruatie, verminderde ovulatie en teratogene effecten bij de vrucht kunnen leiden. Anderen noemen kwik in de (bij)nieren als oorzaak van stoornissen in de cyclus. Procreatieve problemen kunnen samenhangen met andere factoren, zoals stress, leeftijd, lawaai en ploegendienst, directe embryo-toxiciteit, andere stoffen (lood) of interacties, medicamenten, enzovoorts. Hiermee dient bij effectonderzoek naar kwik rekening te worden gehouden.

Kwikverbindingen vertraagden *in vitro* de meiose van eicellen bij muizen, maar niet *in vivo*. Uit een review van ouder onderzoek blijkt dat hoge doses nodig zijn voor een effect op de eicel. Injecties van kwikchloride (6,4 en 12,8 mg/kg) leidden bij vrouwtjeshamsters tot: a) een vergroot aantal chromosoomafwijkingen in beenmergcellen, maar niet in de eicel; b) remming van de ovulatie; en c) meer onrijpe eicellen bij injecties van 12,8 mg. Mogelijk werkte het anorganisch kwik in de ovaria toxisch, maar een systemisch effect, door bijvoorbeeld hormonale verandering door

kwik, is een alternatieve verklaring. Bij beroepshalve met kwik werkende vrouwen (en mannen) week de secretie van een aantal hormonen (uit hypofyse, schildklier en geslachtsklieren) echter niet af van die van controlegroepen.

6 Foetus

Kwik komt via de moeder in de foetus terecht. Aangetoond werd dat organische kwikvergiftigingen in het bijzonder het foetale zenuwstelsel schaadden, terwijl de moeders geen of weinig ziektesymptomen toonden. Een grote visconsumptie door zwangeren had als enige effect dat 29 maanden oude jongetjes een verlaagde activiteit toonden, terwijl juist een verhoogde werd verwacht. Apen en ratten toonden na langdurige pre- of neonatale blootstelling (het laatste zes dagen lang gedurende één uur aan 50 µg Hg⁰/m³ lucht) hersenanatomische en motorfunctionele veranderingen, zich uitend in hyperactiviteit gevolgd door hypo-activiteit. Mogelijk komt dit door aantasting van de 'nerve growth factor' of receptoren daarvan, waarvoor wederom een zeer hoog kwikaanbod nodig is. Uit dierproeven is ook andere toxische schade bekend.

Gesteld is dat het jonge kind gevoeliger voor kwik zou kunnen zijn dan de volwassene. Dit geldt alleen voor organisch kwik en niet voor metallisch kwik. Het ontbreken van macroscopische (orgaan)veranderingen sluit overigens functionele gevolgen niet uit.

7 Slot

Uit dierproeven blijkt en casuïstiek suggereert dat blootstelling aan hoge concentraties van alle vormen van kwik ernstige reproductieve effecten heeft. De bevindingen in epidemiologische onderzoeken onder beroepsmatig aan elementair kwik blootgestelde vrouwen komen hiermee niet overeen. Verschillen in de mate van de kwikbelasting zouden het verschil in de uitkomsten kunnen verklaren. Echter, kwikbelastingen werden maar zelden en meestal op grove wijze bepaald (wel versus niet, of het aantal gelegde vullingen). Bovendien kunnen andere factoren, zoals stress, life-style, subjectiviteit van zelf-rapportages, en non-respons de waarde van de gegevens door onder- of overrapportage hebben aangetast, evenals in de controlegroepen.

Wanneer een relatie tussen kwik en reproductieve problemen werd gevonden, was er waarschijnlijk sprake van een hoge kwikbelasting die de voor vrouwen geldende MAC-waarde overschreed. Onbekend is of de controlegroepen een kwikbelasting door amalgaamvullingen hadden. Het onderzoek was retrospectief en is voor een groot deel gedaan in een tijd waarin voor de kwikhygiëne weinig aandacht bestond. Door meer aandacht voor kwikhygiëne zijn effecten vandaag de dag onwaarschijnlijk, maar de onschadelijkheid van kwik voor de reproductie is met deze stelling niet bewezen.

Summary

REPRODUCTIVE TOXICITY OF METALLIC MERCURY IN WOMEN

Key words: Mercury – Reproductivity – Congenital malformation

According to animal experiments, case reports and epidemiological studies, exposition to a high concentration of metallic mercury vapour may cause an increase in reproductive problems. A report on this matter is summarized here as far as it regards women. It seems warranted to conclude that negative reproductive effects are unlikely unless, due to a failing hygiene, the concentration of mercury vapour exceeds the MAC (maximum approved concentration) for women. However, the relationship between concentrations smaller than females' MAC value and problems with cycle and conception need more research.

Geconcludeerd kan worden dat het werken met amalgaam – op voorwaarde dat een goede kwikhygiëne in acht wordt genomen – niet tot problemen op reproductief terrein leidt. Bewezen is dit echter niet en veilige niveaus zijn niet vastgesteld. Deze conclusie sluit niet uit dat een milde beroepsmatige kwikbelasting gepaard kan gaan met klinisch niet of moeilijk waarneembare reproductieve effecten. Nader onderzoek is nodig, vanwege de enkele malen gerapporteerde cyclusproblemen en de misschien gereduceerde kans op conceptie.

Literatuur

- BRODSKY JB, COHEN EN, WHITCHER C, BROWN BW, WU ML. Occupational exposure to mercury in dentistry and pregnancy outcome. *J Am Dent Assoc* 1985; 111: 779-780.
- COHEN EN, BROWN BW, WU ML ET AL. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anaesthetic gases. *J. Am Dent Assoc* 1980; 101: 21-31.
- DE ROSIS F, ANASTASIO SP, SELVAGGI L, BELTRAME A, MORIANI G. Female reproductive health in two lamp factories: effects of exposure to inorganic mercury vapour and stress factors. *Br Ind Med* 1985; 42: 488-494.
- ERICSON A, KALLEN B. Pregnancy outcome in women working as dentists, dental assistants or dental technicians. *Int Arch Occup Environ Health* 1989; 61: 329-333.
- GORDON H. Pregnancy in female dentists. A mercury hazard? In: Proceedings: International conference on mercury hazards in dental practice. Glasgow: West of Scotland Health Board 1981, 2-4 sept., paper 31.
- HEIDAM LZ. Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters, and gardening workers: a follow-up study. *J Epidemiol Community Health* 1984; 38: 149-155.
- HERBER FFM, 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.
- LARSSON KS. Teratological aspects of dental amalgam. *Adv Dent Res* 1992; 6: 114-119.
- MATTE TD, MUKINARE J, ERICKSON JD. Case-control study of congenital defects and parental employment in health care. *Am J Indust Med* 1993; 24: 11-23.
- NIXON GS, HELSBY CA, GORDON H, HYTEN FE, RENSON CE. Pregnancy outcome in female dentists. *Br Dent J* 1979; 146: 39-42.
- ROSSUM GMJM VAN, VRIJHOEF MMA. Kwikbelasting in de Nederlandse tandartspraktijk. Nieuwegein: Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde, 1987.
- ROWLAND AS. The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occup Environ Med* 1994; 51: 28-34.
- ROWLAND AS, BAIRD DD, SHORE DL, WEINBERG CR, SAVITZ DA, WILCOX AJ. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female assistants. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 531-537.
- SCHUURS AHB. Reproductie en kwik. Een overzicht van de literatuur. Intern rapport ACTA. Amsterdam: ACTA, 1996.
- SIKORSKI R, JUSZKIEWICZ T, PASZKOWSKI T, SZPRENGIER-JUSZKIEWICZ T. Women in dental surgeries: Reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 551-557.
- SUNDBY J, DAHL JE. Are women in the workplace less fertile than women who are not employed? *J Women Health* 1994; 3: 65-72.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Environmental health criteria 118. Inorganic mercury. Geneva: World Health Organization, 1991.