

Der har i flere tiår været en stigning i forekomsten af testikelkræft, og undersøgelser fra de nordiske lande viser, at sædkvaliteten blandt yngre mænd ofte er dårlig. Skyldes dette føtale effekter af hormonforstyrrende stoffer?

Mere testikelkræft og dårlig sædkvalitet

De sidste 10–20 års udforskning af germinal testikelkræft, mandlig infertilitet, kryptorkisme, hypospadi og andre kønsmisdannelser tyder på, at der er vigtige biologiske sammenhænge mellem alle disse reproduktionsproblemer (1). Sygdommene er især hyppige i vestlige lande, inklusiv Norge, som i øjeblikket deler verdensrekorden i testikelkræft med Danmark.

Vores forståelse af patogenesen ved testikelkræft er øget betydeligt (2). Der tegner sig nu et mønster, hvor testikelkræft i virkeligheden skal opfattes som en udviklingssygdom, der skyldes en føtal hæmning af det normale program for differentiering af de primordiale germinalceller (3). Derved udvikler de sig til carcinoma in situ-celler, der er de stamcellelignende, maligne forstadier til germinal tumores.

De samme føtale faktorer, der kan resultere i testikelkræft, kan formentlig også være årsag til kryptorkisme, penismisdannelser og dårlig spermatognese, og der tales nu om et testikulært dysgenesesyndrom (4, 5). Udover testikelkræft har der været mange rapporter om stigende hyppighed af andre mandlige reproduktionsproblemer, men resultaterne som bygger på registeroplysninger og historiske data, har i sagens natur været mere kontroversielle end rapporterne om flere tilfælde af testikelkræft. Der er dog ikke længere tvivl om, at reproduktionsproblemer er relativt hyppige blandt unge, vestlige par, og behovet for assisteret reproduktion er i øjeblikket meget stort: I Danmark fødes således ca. 6.5 % af alle børn efter en eller anden form for assisteret reproduktion. (6). Det er også bekymrende, at vi i Danmark har en meget høj hyppighed af kønsmisdannelser: ca. 9 % har kryptorkisme ved fødslen (7) og 2 % i tremåneders alder. Hertil kommer at ca. 1 % af danske nyfødte har betydende grad af hypospadi og yderligere 3 % har en glanular hypospadi (som ofte ikke kræver kirurgisk behandling).

På grund af mistanken om fødselskohorteffekter med tiltagende mandlige reproduktionsproblemer blandt de yngste årgange, har man i både Norge, Danmark og andre lande foretaget undersøgelser af sædkvaliteten hos de helt unge. Resultaterne er ret bekymrende: Mindst 20 % af de unge har subnormal sædkvalitet (8). Om end en god fertilitet hos en kvindelig partner formentlig i mange tilfælde kan kompensere for nedsat sædkvalitet, kan det alligevel være et problem i en tid, hvor mange kvinder udsætter graviditet indtil de kommer et stykke op i 30erne, hvor den kvindelige fertilitet ofte begynder at falde. Yderligere evidens for et tiltagende reproduktionsproblem kommer fra store befolkningsundersøgelser af testosteronniveauer hos mænd i USA og Danmark. Disse resultater kan også tolkes som fødselskohorteffekter, hvor de senest fødte mænd har lavere niveauer af serumtestosteron end tidligere årgange (9, 10).

Fra et samfundsmæssigt synspunkt er det mest påtrængende spørgsmål vel, om ændringerne i mandlige reproduktionsproblemer kan tænkes at bidrage til de lave fødselsrater i den industrialiserede verden. De fleste vil sikkert sige, at vi har en god forklaring på de lave fødselsrater, idet kvinder i stigende tal vælger fødsler fra. Men der er ingen sikker dokumentation for at dette skulle være *hele* forklaringen. Man glemmer ofte at tage mandlig fertilitet ind i analyserne. En helt ny dansk undersøgelse tyder på, at der har været et drastisk fald i de naturlige graviditetsrater blandt yngre kvinder (11) og uden vidtstrakt anvendelse af assisteret reproduktion ville fertilitetsraterne falde stærkt i de kommende år.

Genetiske undersøgelser af mandlige reproduktionsproblemer har øget vores forståelse af sygdommene betydeligt, men kromosomfejl og mutationer i Y-kromosomet og andre kromosomer kan kun forklare en forsvindende del af problemerne. Den kraftige stigning i incidensen af testikelkræft viser med tydelighed, at der må ligge miljøfaktorer bag. En nærliggende hypotese er, at det drejer sig om føtale effekter af hormonforstyrrende stoffer, som alle udsættes for i et industrialiseret samfund. Det haster derfor meget at komme til en afklaring af disse stoffers betydning. Hvis den føtale hypotese (12) holder stik, må vi regne med, at det vil tage 30 år at vende skuden, selv om vi allerede nu havde identificeret den «cocktail» af suspekter, sundhedsskadelige stoffer, der formentlig bidrager til problemerne, og fik dem fjernet fra vores miljø.

Niels E. Skakkebak
nes@rh.dk

Niels Erik Skakkebak (f. 1936) er oprindelig barnelege og var i perioden 1990–2006 leder for Afdelingen for vækst og reproduktion, Rigshospitalet i København. Han har været professor i barnesygdomme og i vækst og reproduktion ved Københavns Universitet.

Opgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Skakkebak NE, Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N et al. Testicular cancer trends as «whistle blowers» of testicular developmental problems in populations. *Int J Androl* 2007; 30: 198–205.
- Skotheim RI, Lind GE, Monni O et al. Differentiation of human embryonal carcinomas in vitro and in vivo reveals expression profiles relevant to normal development. *Cancer Res* 2005; 65: 5588–98.
- Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 303–23.
- Skakkebak NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16: 972–8.
- Scott HM, Hutchison GR, Mahood IK et al. Role of androgens in fetal testis development and dysgenesis. *Endocrinology* 2007; 148: 2027–36.
- Dansk fertilitetsselskab. www.fertilitetsselskab.dk/aarsrapport.htm [5.2.2008].
- Boisen KA, Kaleva M, Main KM et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; 363: 1264–9.
- Jørgensen N, Carlsen E, Neramo I et al. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod* 2002; 17: 2199–208.
- Travison TG, Araujo AB, O'donnell AB et al. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 196–202.
- Andersson AM, Jensen TK, Juul A et al. Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin serum levels in Danish population surveys. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4696–705.
- Jensen TK, Sobotta T, Hansen MA et al. Declining trends in conception rates in recent birth cohorts of native Danish women: a possible role of deteriorating male reproductive health. *Int J Androl* 2007; E-publiert 1.11.2007.
- Scott HM, Hutchison GR, Mahood IK et al. Role of androgens in fetal testis development and dysgenesis. *Endocrinology* 2007; 148: 2027–36.