

Endokrine Störfaktoren: Allgemeine Betrachtungen, am Beispiel von Bisphenol A und Phthalaten

Jacques Diezi, Lausanne

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Seit mehreren Jahren erregen die Nebenwirkungen chemischer Stoffe, die in unserer Umwelt auftreten und unter dem Begriff «endokrine Störfaktoren» (ES) zusammengefasst werden, unsere Aufmerksamkeit. Ein ES wird definiert als «exogene Substanz oder Substanzgemisch, welches die Funktion des endokrinen Systems verändert und unerwünschte Wirkungen auf gesunde Individuen, auf ihre Nachkommen oder auf ganze Bevölkerungsgruppen ausübt». Die betroffenen Substanzen können im Prinzip in die Funktion verschiedener endokriner Drüsen und ihrer Mediatoren eingreifen. Die zahlreiche Literatur zu diesem Thema betrifft im Wesentlichen Störungen der durch endogene Steroide kontrollierten Sexual- und Fortpflanzungsfunktionen. Die ES können auf die natürlichen Hormonrezeptoren eine agonistische oder antagonistische Wirkung ausüben oder in die Hormonproduktion oder -wirkung eingreifen. Es gehören chemisch sehr verschiedenartige Verbindungen dazu (Pestizide, Medikamente, Weichmacher, Brandschutzmittel, Dioxine und Polychlorobiphenyle, Metallverbindungen, Phytoöstrogene etc.).

Das Risiko solcher Nebenwirkungen wurde ausgiebig durch die Folgen des von 1938 bis 1971 benutzten Diethylstilboestrols (DES, Distilben) illustriert. Dieses erste synthetische Oestrogen wurde, auf Grund ungenügend abgestützter und dann widerlegter Studien, von 1940 bis 1970 klinisch bei mehreren Millionen Frauen zur Verhütung von Spontanaborten verwendet. Die Folgen dieser Behandlung zeigten sich nach Jahren bei Kindern, die durch die Behandlung der Mutter während ihrem intrauterinen Leben einer Oestrogenstimulation ausgesetzt waren: Bei Mädchen Adenokarzinome der Scheide und des Muttermundes, Schwangerschaftskomplikationen, Infertilität; Nebenhodencysten bei den Knaben. Diese Erfahrungen machen es wahrscheinlich, dass Gesundheitsrisiken unter anderem auf

die intrauterinen Belastung durch solche ES zurückzuführen sind.

Weitere Beobachtungen verstärken diese Befürchtungen noch. So scheint es, dass die männliche Fertilität in den westlichen Ländern, ausgedrückt durch die Spermaqualität, seit einigen Jahrzehnten progredient abnimmt. Dazu kommt die Beobachtung, dass die Prävalenz von Genitalmissbildungen (Kryptorchismus, Hypospadie) und von Hodenkrebs beim Knaben zunehmen (diese Anomalien werden unter dem Begriff «testikuläres Dysgenese-Syndrom» zusammengefasst). Kürzliche Beobachtungen in Dänemark zeigten zudem ein um 12 Monate früheres Auftreten der Pubertätszeichen (Brüste Tanner 2+) beim Mädchen im Verlaufe von 15 Jahren (9.9 Jahre 2006 gegenüber 10.9 Jahre 1991).

Die Korrelation zwischen diesen epidemiologischen Befunden und der Exposition des Menschen an eine wachsende Zahl chemischer Produkte, insbesondere ES, legt einen Kausalzusammenhang nahe, ohne ihn zu belegen. Experimentelle Daten, in vitro und beim Tier, sowie die Beobachtung von Veränderung der Sexualorgane bei Amphibien, Reptilien und Fischen unterstützen die Hypothese eines Kausalzusammenhanges.

Die Häufung solcher wissenschaftlicher Beobachtungen hat die Gesundheitsbehörden, insbesondere Amerikas und Europas, veranlasst, Studien zu diesen toxischen Auswirkungen in Auftrag zu geben und gesundheitspolitische Massnahmen ins Auge zu fassen. Die EU hat 1999 ein Projekt für eine gemeinsame Strategie in Bezug auf ES, mit kurz- und langfristigen Zielen, verabschiedet. In diesem Rahmen wurde eine Prioritäten-Liste der 564 in der Literatur als ES beschriebenen Substanzen aufgesetzt. Zurzeit werden 66 Substanzen als ES für mindestens eine Tierart, und deshalb als

für den Menschen besonders bedenklich, betrachtet und prioritär einer Risikoevaluation unterworfen.

Die derzeitigen Kenntnisse der Auswirkung von ES, denen der Mensch ausgesetzt ist, werden von den Behörden jedoch als ungenügend erachtet, um kurzfristig generelle Verbote ins Auge zu fassen. Die Prioritätenliste sollte es erlauben, Studien zum besseren Verständnis der Auswirkungen dieser Substanzen zu unternehmen, um dann angepasste Massnahmen ergreifen zu können. Diese europäischen Untersuchungen finden im Rahmen der neuen REACH-Verordnung statt, die Kriterien zur Klassifizierung von «CMR»-Substanzen (cancerogen, mutagen, reproduktionstoxisch) erstellt hat und die Zulassungsbedingungen solcher Produkte definiert. Die schweizerische Reglementierung beruht auf der Verordnung zur Reduktion von Risiken beim Umgang mit bestimmten besonders gefährlichen Stoffen, Zubereitungen und Gegenständen (Chemikalien-Risikoreduktions-Verordnung ChemRRV, 2005), die vorsieht, dass für die Reproduktion toxische Substanzen als solche auf der Verpackung bezeichnet werden müssen und nicht an das breite Publikum verteilt werden dürfen (im Einklang mit den derzeitigen europäischen Verordnungen). Einschränkende Massnahmen wurden in Bezug auf Spezialfälle getroffen (siehe Bisphenol A und Phthalate weiter unten).

Bisphenol A (BPA)

BPA wird seit vielen Jahren in grossen Mengen (2003 über 2 Millionen Tonnen) zur Herstellung von harten, durchsichtigen Kunststoffen (Polykarbonate), Epoxidharzen und weiteren geläufig gebrauchten Produkten benutzt. Es ist als Zusatzmittel bei der Herstellung von Kunststoffgeschirr, insbesondere von Schoppen erlaubt. Die BPA-Belastung der Bevölkerung ist beachtlich, wie die Tatsache zeigt, dass es im Urin von 93% von 2517 über 6-jährigen Personen in den USA messbar war (2003). Die Quellen sind für die Allgemeinbevölkerung vor allem ernährungsbedingt. Es wurde geschätzt, dass die täglich eingenommene BPA-Menge zwischen 0.04 und 14 µg/kg Körpergewicht liegt (für beruflich exponierte Personen bis zu 100 µg/kg).

BPA wird nicht im Körper gespeichert, geht in die Muttermilch und den foetalen

Kreislauf über. BPA wird rasch in der Leber metabolisiert (hauptsächlich Konjugation an Glucuronsäure, in geringerem Masse an Schwefelsäure). Foetus und Säuglinge haben eine geringe Fähigkeit zur Glucuronisierung, können jedoch Schwefelsäurekonjugate bilden. Nur «freie» (nicht-konjugierte) BPA-Formen sind biologisch aktiv. Die oestrogene Wirkung von BPA ist seit 1936 bekannt. Die Wirksamkeit ist schwach, doch wurden kürzlich Wirkungen auf andere Zielorgane beschrieben (Bindung an andere Rezeptoren, anti-Thyreoida-, anti-androgene Wirkung etc.). Die toxische Wirkung hoher BPA-Dosen auf die Reproduktion im Tierexperiment ist unbestritten und die hormonelle Wirkung wurde bei exponierten Menschen festgestellt. Hingegen bestehen bezüglich Wirkung kleiner Dosen erhebliche Meinungsverschiedenheiten unter den Forschern; insbesondere ist die Frage nach der Aussagekraft der durch parenterale, und nicht orale, Verabreichung erhaltenen toxikologischen Befunde umstritten (bei parenteraler Verabreichung ist die Biotransformation beim ersten Durchgang geringer, was die Toxizität erhöht). Unsicherheit besteht auch in Bezug auf die Biotransformation (Inaktivierung) durch den menschlichen Foetus/Säugling. Die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit hat die erlaubte Tagesdosis (ETD) für BPA auf 50 µg/kg Körpergewicht festgesetzt. Wie schon erwähnt, überschreiten die gemachten Messungen ca. 15 µg/kg/d nicht, inbegriffen Messungen bei Säuglingen, die aus Polycarbonaten hergestellte Schoppen benutzten. Diese Werte liegen also unter der EDT. Die kanadische Regierung hat jedoch, in Anwendung des Vorsichtsprinzipes, beschlossen, die Einfuhr und den Verkauf von BPA-haltigen Polycarbonatschoppen zu untersagen. Amerikanische und europäische Produzenten haben im März 2009 zudem erklärt, dass sie den Verkauf von BPA-haltigen Produkten einstellen würden. Wird dieser Entscheid befolgt, so wird er Eltern und Kinderärzte beruhigen, er wird aber nicht vermeiden, dass die Bevölkerung in steigendem Masse einem klar erkannten ES ausgesetzt ist. Eine kürzliche Studie bei jungen Erwachsenen zeigt, dass die Ausscheidung an BPA schon in der ersten Woche nach Einnahme von in Polycarbonatflaschen abgefüllten Getränken eindeutig zunimmt!

Phthalate

Diese Ester der Phthalatsäure werden in grossen Mengen produziert (die Produktion einer dieser Säuren, das DEHP beträgt ca. 2000 Tonnen/Jahr) und in zahlreichen Verbindungen verwendet (Weichmacher, Gleitmittel, Lösungsmittel etc.). Sie sind deshalb auch in unserer Umwelt weit verbreitet, wie es direkte Expositionsmessungen am Menschen bezeugen. Experimentelle toxikologische Studien weisen verschiedenartige endokrine Störungen, insbesondere eine anti-androgene Wirkung, durch Phthalate nach, wobei die pränatale Exposition in dieser Hinsicht besonders kritisch ist (die Phthalate sind fettlöslich, überschreiten die Plazentarschranke und finden sich auch in der Muttermilch). Drei in den letzten Jahren durchgeführte, gut belegte Studien beim Menschen zeigen eine Korrelation zwischen mütterlicher Phthalatexposition und einem anti-androgenen Index beim neugeborenen Knaben (verminderter anogenitaler Abstand). Diese Wirkungen beim Menschen treten schon bei «umweltbedingter» Belastung, die unter der experimentell verwendeten liegt, auf, was auf eine besondere Sensibilität des Menschen für diese Schadstoffe hinweist. Wenn auch Schwelle und Ausmass der Toxizität noch umstritten sind, wird die Störung endokriner Funktionen durch mehrere Phthalate heute allgemein anerkannt. In Anbetracht dieser Risiken haben die europäischen Behörden beschlossen, den Gebrauch gewisser Phthalate bei der Herstellung von Spielsachen und anderen Gegenständen, die von Kindern in den Mund genommen werden, sowie von Kosmetika zu verbieten.

Referenzen

Die Literatur zu diesem Thema ist sehr ausgiebig und ein Ende ist nicht abzusehen! Zwei durch R. Sharpe abgefasste Übersichtsartikel sind interessant und ausgeglichen:

R.M. Sharpe, D.S. Irwine: How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *BMJ* 328, 447–451, 2004.

R. Sharpe: Male reproductive health disorders and the potential role of exposure to environmental chemicals. *ChemTrust*, May 2009. (Rapport de 51 pages, téléchar-

geable du site: <http://www.chemtrust.org.uk/documents/ProfRSHARPE-MaleReproductiveHealth-CHEMTrust09.pdf>).

Folgende Internet-Adressen geben nützlich Auskünfte:

EU: http://ec.europa.eu/research/endocrine/index_en.html
http://ec.europa.eu/environment/endocrine/definitions/endodis_en.htm

USA: <http://www.epa.gov/endo/>

Korrespondenzadresse

Prof. hon. Jacques Diezi
Dépt. de pharmacologie et de toxicologie
Faculté de biologie et de médecine
Université de Lausanne
Jacques.Diezi@unil.ch