

**Eine kleine Dosis Endokrine Modulatoren  
oder  
*Eine Einführung in die Toxikologie  
Endokriner Modulatoren***

Ein Buchkapitel aus  
*Eine kleine Dosis Toxikologie – Alltagschemikalie*  
von  
Steven G. Gilbert, PhD, DABT  
Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND)  
Seattle, WA 98115

E-mail: [sgilbert@innd.org](mailto:sgilbert@innd.org)

Supporting web sites  
web: [www.asmalldoseof.org](http://www.asmalldoseof.org) - "A Small Dose of Toxicology"  
web: [www.toxipedia.org](http://www.toxipedia.org) - Connecting Science and People

## Dossier

<p><b>Name:</b> Endokrine Disruptoren</p> <p><b>Verwendung:</b> eine Reihe von Substanzen, Pestizide, Kunststoffe, Flammenschutzmittel, Medizin</p> <p><b>Quelle:</b> Synthesechemie, Pflanzen</p> <p><b>Empfohlene Tagesdosis:</b> keine (nicht essentiell)</p> <p><b>Aufnahme:</b> Darm, Atemwege (Lunge), Haut</p> <p><b>Empfindliche Personen:</b> Fetus, Kinder</p> <p><b>Toxizität/Symptome:</b> endokrinen System, ahmen Östrogene nach, anti-östrogene, Auswirkungen auf die Hormonspiegel, Geschlechtsmerkmale, Reproduktion, Entwicklungsstörungen</p> <p><b>Grenzwerte:</b> Behörden sind bei der Überprüfung</p> <p><b>Generelles:</b> Jährlich werden Milliarden für zahlreiche Produkte ausgegeben</p> <p><b>Umwelt:</b> weit verbreitet in der Umwelt, kann Wildtiere beeinflussen</p> <p><b>Empfehlungen:</b> Minimierung, Exposition gegenüber Kinder vermeiden und nach Alternativen suchen</p>
---

## Fallstudien

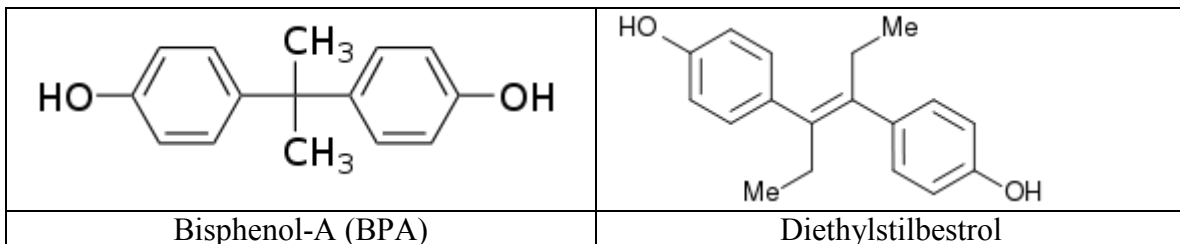
### Hormonelle Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva werden am häufigsten von Millionen Frauen auf der ganzen Welt zur Geburtenkontrolle verwendet und stellen die eigentlichen ultimativen Modulatoren dar. Die Suche nach einer hormonellen Geburtenkontrolle begann in den 1930er Jahren wurde von Frauen wie Margaret Sanger verfochten. Ein wichtiger Durchbruch gelang 1939 als Russel Marker einen Weg fand, um Progesteron aus Pflanzen zu synthetisieren. Forschungen zur hormonellen Störung der weiblichen Fruchtbarkeit nahmen in den 1950er Jahren zu. Am 9. Mai 1960 genehmigte die amerikanische Food and Drug Administration die „Pille“, ein Kombinationspräparat aus Östrogen und Progesteron. Diese verhinderte oral eingenommen den Eisprung und setzte so die weibliche Fruchtbarkeit herab. Eine potenzielle Toxizität im Zusammenhang mit oralen Kontrazeptiva trat erstmals Ende 1961 bei auf, als Patientinnen von Blutgerinnseln und Lungenembolie berichteten. Nachforschungen bestätigten diese Berichte und fanden heraus, dass Raucherinnen einem höheren Risiko ausgesetzt waren. Auch wurde herausgefunden, dass die Mengen an Östrogen und Progesteron erheblich gesenkt werden konnten, ohne die weibliche Fruchtbarkeit wesentlich zu erhöhen. Es gibt eine zunehmende Sorge, über die Ausscheidung dieser synthetischen (als auch natürlichen) Hormone im Urin, die über Kläranlagen in die Umwelt gelangen und dort die Reproduktion, wie die der Fische, stören.

## Synthetische Östrogene

Eine sanfte Östrogenverbindung, Bisphenol-A (BPA), wurde zum ersten Mal 1891 von dem Russen Aleksandr Dianin synthetisiert, der sie "Dianin - Substanz" nannte. 1938 wurde von Leon Golberg, ein Student an der englischen Universität von Oxford das viel stärker synthetische Östrogen Diethylstilbestrol (DES) synthetisiert. 1941 genehmigte die FDA die Verwendung von DES für Beschwerden in den Wechseljahren und 1947 als Mittel, um Fehlgeburten zu verhindern. 1953 wurde die erste Studie veröffentlicht, die daraufhin wies, dass DES zur Verhinderung von Fehlgeburten unwirksam war. Die Hersteller vermarkteten DES weiterhin für Schwangere, bis 1971 eine Korrelation zwischen DES und Vaginalkrebs bei weiblichen Nachkommen veröffentlicht wurde. Zwischen 1941 und 1971 waren Millionen Frauen und ihre Nachkommen DES ausgesetzt.

In den 1940er und 1950er Jahren entdeckte die chemische Industrie, dass BPA ein ausgezeichnete Härter für Epoxidharze und dem Kunststoff Polycarbonat war. Inzwischen wird in einer Vielzahl von Produkten verwendet, von Kunststoffe bis zur Auskleidung von Konservendosen. Es wurde festgestellt, dass in über 90% der Menschen BPA im Urin nachweisbar war, mit der höchsten Exposition bei Säuglingen und Kindern. Eine offensichtliche Vergiftung von BPA tritt nur bei sehr hohen Dosen auf, aber Auswirkungen auf das endokrine System erscheinen schon bei sehr geringen Dosen. Tierexperimentelle und eingeschränkte Studien beim Menschen zeigten Auswirkungen auf die Gesundheit, aber die Behörden zögerten mit dem Verbot oder der Beschränkung eines Einsatzes von BPA. Inzwischen wurden die Regierungen dazu gebracht, wenigstens BPA aus Kunststoffflaschen für Babies zu verbieten, um wenigstens die Schwächsten davor zu schützen.



## Atrazin

Endokrine Distributoren treten in vielen Formen auf, einschließlich in Herbiziden wie Atrazin, welches verwendet wird, um Unkräuter zu vernichten. Es wurde 1958 eingeführt und schließlich in der europäischen Union verboten. Atrazin gehört zu den am häufigsten verwendeten Herbiziden in den Vereinigten Staaten. Mehrere Studien konnten belegen, dass Atrazin männliche Frösche durch Einflussnahme auf das Hormonsystem verweiblicht. Von anderen Schädlingsbekämpfungsmitteln wie DDT und

Organochlorverbindungen wird auch angenommen, dass sie bei sehr niedrigen Expositionswerten endokrine Modulatoren darstellen.

## Einführung und Geschichte

Jüngste Arbeiten in den USA zeigen zum Beispiel, dass Umweltwerte einiger endokrinen Modulatoren mindesten um eine Größenordnung im Klärschlamm aus den USA größer sind als in Europa.

Robert C. Hale  
Environmental Health Perspectives, August, 2003

Endokrine Modulatoren (EMs) sind Substanzen, die mit dem endokrinen System – auch in geringer Exposition - interagieren. Nebenwirkungen dieser Substanzen sind: gestörte Entwicklung, Verweiblichung, Störungen im Fortpflanzungssystem, der Fruchtbarkeit, der Fortpflanzungsorgane, der Fruchtbarkeit, des Gehirns und des Verhaltens, des Immunsystems, eine erhöhte Inzidenz von Endometriose und einige Formen von Krebs. Die primären Sorgen in Bezug auf EMs sind: 1. gesundheitliche Schäden können bei sehr niedriger Exposition auftreten, 2. wir sind das ganze Leben hindurch EMs ausgesetzt, 3. EMs sind in der Umwelt weit verbreitet und beeinflussen Mensch und Tier. Es folgt eine Liste der Chemikalien, die mit dem endokrinen System interagieren.

### Potentielle Endokrine Modulatoren

Klasse	Chemical	Gebrauch
Pestizid	DDT	Insektizid (in den USA nicht mehr erlaubt)
	2,4-D	Herbizid
	Atrazin	Herbizid
Plastikzusätze	Bisphenol A	Zum Härten des Plastiks
	Phthalate	Weichmacher, Lösungsmittel
Industriechemikalie	Nonylphenol (Abbauprodukt von Nonylphenoethoxylat)	Detergenz, Farbe, Pestizid
Feuerschutzmittel	Polybromierte Diphenyl-ether (PBDE)	Feuerschutzmittel
Medikamente	Diethylstilbesterol (DES)	Nicht mehr in Gebrauch, um Fehlgeburten zu verhindern

Verunreinigung	Dioxin	Nebenprodukt von PVC Plastik, bei Verbrennungen, Verunreinigung in manchen chlorierten Verbindungen
	Arsen, Blei, Quecksilber	Verbreitete Verunreinigungen
	Polychlorierte Biphenyle (PCB)	Früher in Transformatorenöle

## Biologische Eigenschaften

### Endokrines System

Das endokrine System ist das chemische Kommunikationssystem des Körpers, welches mittels der Blutgefäße Botenstoffe durch den Körper transportiert, um mit unterschiedlichen Zellen zu kommunizieren. Diese natürliche chemische Botenstoffe, Hormone genannt, werden durch zahlreiche Drüsen in den Körper abgegeben (vgl. Tabelle unten). Die Hormone fließen durch den ganzen Körper und veranlassen spezielle empfindlichen Zellen zu reagieren. Diese Hormone regeln und beeinflussen fast alle Grundfunktionen des Lebens, wie Wachstum, Stoffwechsel, Fortpflanzung, Sexualität, Angstreaktionen, Wut, Schwangerschaft und viele andere Funktionen. Durch eine komplexe Rückkopplung beeinflussen viele Hormone die Sekretion anderer Hormone. Schließlich werden Hormone produziert und können Effekte selbst bei niedriger Konzentration verursachen. Hormonproduzierende Drüsen und Beispiele für verschiedene Hormone sind in Tab. 2 aufgeführt. Jedoch können auch viele andere Organe Hormone ausschütten, einschließlich Niere, Plazenta, Magen, Leber und andere.

### **Drüsen und Hormonbeispiele, sowie deren Funktion**

Drüse (Ort)	Hormon (Beispiel)	Funktion
Epiphyse (Gehirn)	Melatonin	Schlaf
Hypophyse (Gehirn)	Wachstumshormone	Wachstum, Zellteilung
	Prolactin	Milchproduktion, sexuelles Belohnungssystem
	Thyroid-stimulating hormon	Regt die Schilddrüse zur Ausschüttung von T3 und T4 an
	Luteinizing hormone	Frau: Eisprung Mann: reguliert Testosteron
Schilddrüse (Hals)	Thyroxin (T4)	Metabolismus
	Triiodothyronin (T3)	Metabolismus
Nebennierendrüse (Niere)	Glukokortikoide	Effekte auf Glucoseaufnahme

	Adrenalin	Kampf/Flucht-Antwort (weitere Effekte)
Pankreas (Leber)	Insulin	Reguliert Glukose
Ovar (Frau)	Progesteron	Schwangerschaft, Muskelrelaxation, weitere Effekte
	Östrogene	Wachstum, sexuelle Charakteristiken
Hoden (Mann)	Testosteron (Androgen)	Muskelmasse, Knochendichte, sexuelle Reifung

## **Auswirkungen auf die Gesundheit**

### **Einführung**

Es wird immer deutlicher, dass die Belastung mit EMs während der Entwicklung besonders gefährlich ist. So kann zum Beispiel eine frühe Belastung mit EMs zu Krebs im späteren Leben führen (siehe Birnbaum und Fenton, 2003). So kann eine pränatale Exposition mit dem synthetischen Östrogenderivat DES u vaginalen Krebs führen. Tier und Humanstudien zeigen, dass natürliche und synthetische Östrogene Brust- und Scheidenkrebs verursachen können. Tierstudien belegen, dass die Umweltverunreinigung Dioxin das sich entwickelnde Brustgewebe beeinträchtigt und so möglicherweise zu Krebs führt.

Ein weiteres für EMs anfälliges Organ ist die Schilddrüse, und im weitesten Sinne das Nervensystem. Die Schilddrüsenentwicklung findet sehr früh in der Schwangerschaft statt. Ein empfindliches Rückkopplungssystem zwischen dem Hypothalamus, Hypophyse und der Schilddrüse regelt die Hormonproduktion der Schilddrüse. Das Schilddrüsenhormon ist für die normale Gehirnentwicklung nötig und beeinflusst das Gehirnzellenwachstum, die Einwanderung der Zellen, die Zellverbindungen die Entwicklung von Stützzellen und vieles mehr. Eine verminderte Schilddrüsenhormonproduktion beeinträchtigt sämtliche Funktionen des Gehirns. Eine Reihe chemischer Substanzen kann die Schilddrüsenhormone negativ beeinflussen (für weitere Informationen vgl. Howdeshell, 2002). Eine normale Schilddrüsenfunktion ist auch für die korrekte Hörentwicklung nötig. Besorgnis erregend ist, dass eine fetale und frühe EMs-Exposition zu neurologischen Entwicklungsstörungen, wie Autismus, reduziertem IQ und Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) führen kann.

## **Anabole Steroide – Leistungssteigerung**

Eine der vielen Anwendungen von anabolen Steroiden betrifft die Leistungssteigerung im Sport, um die Muskelmasse, Kraft und Ausdauer zu erhöhen. Die Verwendung von Steroiden zur Leistungsverbesserung stellt nur einen Aspekt von „Doping“ dar, welches als „Verwendung eines Medikaments oder Blutprodukt zur sportlichen Leistungsverbesserung“ definiert ist. Doping beinhaltet auch Verfahrensweisen, wie beispielsweise das Injizieren von roten Blutkörperchen zur Verbesserung des Sauerstofftransports, die aber nicht in diesem Kapitel behandelt werden.

**Die Athleten der alten Griechen** - "Von dem griechischen Arzt Galen wird berichtet, er habe, um die Leistung zu verbessern, die hinteren Hufe eines Abessinier Esels verschrieben, die gemahlen, in Öl gekocht und mit Hagebutten und Rosenblättern gewürzt ist."

Der Gebrauch von Steroiden zur Leistungsverbesserung, begann vor langer Zeit als die griechischen Olympia-Athleten testosteronhaltigen Schafshoden aßen (Testosteron ist ein anaboles Steroid). Forschungen mit Testosteron und anderen Steroiden gingen in den 1930er Jahren mit der Testosteronsynthese aus Cholesterin zügig voran. Es war schnell klar, dass Testosteron die Muskelmasse, das Knochenwachstum, den Appetit erhöht, die männliche Pubertät auslöst und dass es bei chronischem Kräfteverlust eingesetzt werden kann. Allerdings gibt es eine Reihe von Nebenwirkungen, die mit der Verwendung einhergehen, wie Wachstum der Stimmbänder, der Körperbehaarung, Änderung des Cholesterinspiegels, Akne, Bluthochdruck Leberschäden und Hodenatrophien. Testosteron und seine synthetischen Derivate (mittlerweile mehr als 100) werden als Dopingmittel verwendet, sind aber mittlerweile verboten und die Profisportler werden daraufhin getestet.

## **Expositionsreduzierung**

es ist zwar nicht möglich, die Exposition gegenüber wirksamen Substanzen ganz zu vermeiden, aber einige einfache Schutzmaßnahmen können dennoch getroffen werden. Dies ist während der fetalen Entwicklung und im Kleinkindesalter besonders wichtig. Bisphenol-A(BPA)- oder phthalathaltige Plastikflaschen oder Spielsachen sollten vermieden werden. Auch sollte durch den Kauf lokaler biologisch angebauten Lebensmitteln oder weniger pestizidhaltiger Nahrungsmitteln die Pestizidbelastung reduziert werden. Substanzen, wie Blei und Pestizide haften an den Schuhen, so dass es empfehlenswert ist sie beim betreten von Innenräumen auszuziehen.

## **Gesetzliche Bestimmungen**

1996 traten in den USA Gesetze in Kraft, die vorsahen, Chemikalien auf endokrinen Modulatoren zu testen. 1998 startete die amerikanische Umweltbehörde EPA ein Programm und unternahm erste Schritte, Tests endokrinen Modulatoren zu validieren. Diese Untersuchungen beinhalten Zellkulturtests (in vitro) mit denen in kurzer Zeit rund 85.000 Chemikalien vor den anspruchsvolleren Tierexperimenten untersucht werden konnten. Das Programm ging allerdings nur sehr schleppend voran und die Prüfung begann nicht vor 2007.

Es gab auch erhebliche Kontroversen über die endokrine Wirkung von Bisphenol A, welches in Kunststoffen verwendet wird.

## **Empfehlungen und Konsequenzen**

Es gibt eine Fülle von Hinweisen, dass das endokrine System sehr empfindlich und wichtig in der normale Entwicklung ist. Schädliche Auswirkungen beinhalten Krebs und neurologische Entwicklungsstörungen, wie einen reduzierten IQ. Wir sind unausweichlich mit einer Reihe von natürlich vorkommenden und synthetischen endokrinen Modulatoren (EMs) ausgesetzt. Da die sich entwickelnden Föten und Säuglinge besonders empfindlich gegenüber EMs sind, sollten sie möglichst wenig diesen Stoffen ausgesetzt werden. Leider enthalten viele Produkte unnötig EMs, wie Babyflaschen und Plastikspielzeug. Wenn möglich sollte man diese Produkte vermeiden und Hersteller auffordern, Alternativen zu verwenden. Außerdem sollte die Regierung aufgefordert werden, EMs zu kontrollieren und gesetzliche Maßnahmen zu ergreifen. Sicherheitsvorkehrungen sollten für als EMs wirkende im Verdacht stehende Chemikalien getroffen werden, besonders wenn eine breite Bevölkerung betroffen ist.



## Weitere Informationen und Nachweise

### Bilderpräsentation

- A Small Dose of Endocrine Modulators presentation material and references online: <http://www.toxipedia.org> or <http://www.toxipedia.org/display/dose/Endocrine+Disruptions>  
Web site contains presentation material related to the health effects of Endocrine Disruptors.

### Europäische, asiatische und Internationale Behörden

- European Union – Chemical and Pesticide Information. Online: <<http://europa.eu.int/comm/environment/chemicals/index.htm>> (accessed: 30 September 2008).  
Site contains policy and other information on the use of pesticides in agriculture.
- World Health Organization - WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES). Online: < <http://www.who.int/whopes/en/> > (accessed: 30 September 2008).  
WHOPES is an “international programme which promotes and coordinates the testing and evaluation of new pesticides proposed for public health use.”
- International Programme on Chemical Safety (IPCS). Online: <<http://www.who.int/pcs/index.htm>> (accessed: 30 September 2008).  
“IPSC main roles are to establish the scientific basis for safe use of chemicals, and to strengthen national capabilities and capacities for chemical safety.”

### Nordamerikanische Behörden

- NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol-A Online: < <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bisphenol/bisphenol.pdf> > (accessed: 23 May 2009).
- US EPA Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP). Online: <http://www.epa.gov/endo/> (accessed: 15 June 2009).  
Describes the program, efforts to develop the screening test, and prioritization of chemicals to be tested.
- US National Institutes of Environmental Health Sciences (NIEHS), National Institutes of Health - Endocrine Disruptors. Online:

<http://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>. (accessed: 23 May 2009).

Provides an overview of endocrine disruptors and recent research.

### **Regierungsunabhängige Organisationen**

- The Endocrine Disruption Exchange, Inc. (TEDX). Online: <  
<http://www.endocrinedisruption.com/>> (accessed: 23 May 2009).

A non-profit organization that compiles and disseminates information on the health effects of endocrine disruptors.

- Critical Windows of Development (Prenatal Origins of Endocrine Disruption) by The Endocrine Disruption Exchange, Inc. (TEDX). Online: <  
<http://www.endocrinedisruption.com/prenatal.criticalwindows.overview.php>>  
(accessed: 23 May 2009).

“Critical Windows of Development is a timeline of how the human body develops in the womb, with animal research showing when low-dose exposure to endocrine disrupting chemicals during development results in altered health outcomes.”

- Endocrine Disruptors. Natural Resources Defense Council. Online:  
<http://www.nrdc.org/health/effects/qendoc.asp>. (accessed: 9 June 2009).  
General information on endocrine disruptors.

### **Referenzen**

Colborn, T, vom Saal, FS, and Soto, AM. (1993) Developmental Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals in Wildlife and Humans. Environmental Health Perspectives, 101(5), p 378-384, October 1993. <http://www.ehponline.org/docs/1993/101-5/colborn-abs.html> (access: 1 June 2009).

Birnbaum, LS and Fenton, SE. (2003). Cancer and Developmental Exposure to Endocrine Disruptors. Environmental Health Perspectives 111(4), p 389-396, April 2003. <http://www.ehponline.org/docs/2003/5686/abstract.html> (access: 15 June 2009).

Howdeshell, KL. (2002). A Model of the Development of the Brain as a Construct of the Thyroid System. Environmental Health Perspectives Supplements 110(3), June 2002. [http://www.ehponline.org/members/2002/suppl-3/337-348howdeshell-full.html](http://www.ehponline.org/members/2002/suppl-3/337-348howdeshell/full.html). (access: 15 June 2009).